



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ
SIÇANLARDA *Ginkgo biloba*'nın DİKEN-
DALGA DEŞARJLAR ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN
ELEKTROENSEFALOGRAFİK OLARAK
İNCELENMESİ**

Öznur GEDİKLİ

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

TRABZON – 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ
SIÇANLARDA *Ginkgo biloba*'nın DİKEN-
DALGA DEŞARJLAR ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN
ELEKTROENSEFALOGRAFİK OLARAK
İNCELENMESİ**

Öznur GEDİKLİ

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

TRABZON – 2019

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Ahmet AYAR

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Öznur GEDİKLİ'nin hazırladığı “Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda *Ginkgo biloba*’nın Diken-Dalga Deşarjlar Üzerindeki Etkilerinin Elektroensefalografik Olarak İncelenmesi” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

Tarih:/.../201...

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/.../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ersan KALAY

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

11/01/2019

Öznur GEDİKLİ

İthaf

Bu doktora tezimi, yaşamın her türlü cilvesini birlikte yaşadığım, her daim varlığından güç aldığım sevgili eşim Hasan Gedikli'ye, doktora tez sürecimde aynı bedende birlikte nefes aldığım, hayata daha güçlü sarılma nedenim, mutluluk kaynağım sevgili kızım Aybüke Zehra'ya ve benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım günden itibaren bilimsel bakış açısıyla daima örnek olan, tecrübe ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmalarımda destek olan değerli hocam ve danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a en içten teşekkürlerimi ve minnet duygularımı ifade etmekten mutluluk duyarım. Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde doktora tez deneylerimi yürüttüğüm süre içerisinde her türlü konuda benden yardımlarını esirgemeyen, deneylerimi gerçekleştirmemde büyük bir özveride bulunarak katkılarını ve desteğini sunan değerli arkadaşım Öğr. Gör. Metehan AKÇA'ya şükranlarımı sunarım. Doktora tez deneylerimin bir kısmını gerçekleştirdiğim Sağlık Bilimleri Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı bünyesinde bulunan Uzm. Vet. Hek. Cumaali DEMİRTAŞ, Vet. Hekim Ali Fuat KAPLAN, Vet. Tekn. Sami DAĞLAR ve Mustafa YILMAZ'a katkılarından ve desteklerinden dolayı ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim. Akademik çalışmalarım ve doktora eğitimim boyunca gösterdiği özveriden ve desteklerinden dolayı eşim Hasan GEDİKLİ'ye; doktora tezimin deneysel aşamasında birlikte olduğum ve her zaman manevi desteklerini hissettiğim sevgili aileme; kendisiyle tanıştığım andan itibaren birçok paylaşımda bulunduğum, her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Arş. Gör. Esra ŞEKERCİ'ye şükranlarımı sunarım.

Bu doktora tez çalışmasını 1001-TÜBİTAK-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı kapsamında 115S348 numaralı ve "Absans epilepsinin WAG/Rij sıçan modelinde *Ginkgo biloba*'nın nöronal eksitabiliteye etkileri üzerine karşılaştırmalı bir araştırma: Bir *in vivo* elektrofizyolojik ve *in vitro* kalsiyum görüntüleme çalışması" başlıklı proje ile destekleyen TÜBİTAK'a ve ayrıca Karadeniz Teknik Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

Öznur GEDİKLİ

Trabzon, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

vi

TABLolar DİZİNİ

x

ŞEKİLLER DİZİNİ

xi

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

xv

1. ÖZET

1

2. SUMMARY

2

3. GİRİŞ ve AMAÇ

3

4. GENEL BİLGİLER

9

4.1. *Ginkgo biloba*

9

4.1.1. *Ginkgo biloba* Yaprak Ekstraktı

9

4.1.1.1. EGb 761'in Kimyasal Kompozisyonu

10

4.1.1.2. EGb 761'in Farmakokinetiği

10

4.1.2. EGb 761'in Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

12

4.1.2.1. EGb 761'in Antioksidan Etkileri

12

4.1.2.2. EGb 761'in Serebral Kan Akımı ve Beyin Metabolizması Üzerindeki Etkileri

12

4.1.2.3. EGb 761'in Nöronal İletim ve Nörotransmitter Salınımı Üzerindeki Etkileri

13

4.1.2.4. EGb 761'in Bilişsel Fonksiyon Üzerindeki Etkileri

13

4.2. Elektroensefalogram (EEG)

13

4.2.1. EEG'nin Nörofizyolojik Temelleri

15

4.2.2. Epilepside EEG'nin Kullanımı

16

4.3. Epilepsi

18

4.3.1. Epilepsiye Tarihsel Bakış

20

4.3.2. Nöbet Tipleri ve Epilepsinin Sınıflandırılması

21

4.3.2.1. Nöbet Tiplerinin Sınıflandırılması	22
4.3.2.2. Epilepsilerin Sınıflandırılması	26
4.3.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi	28
4.3.4. Epilepsinin Patofizyolojisi ve Epileptik Nöronların Elektrofizyolojik Özellikleri	29
4.3.5. Epilepsinin Tanısı, Tedavi ve Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	35
4.3.6. Deneysel Epilepsi Modelleri	39
4.3.6.1. Absans Epilepsi ve Deneysel Modelleri	43
4.3.6.2. WAG/Rij Sıçan Modeli ve Diken-Dalga Deşarjları	44
5. GEREÇ ve YÖNTEM	51
5.1. Deney Hayvanları	51
5.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	51
5.3. Deney Gruplarının Dizaynı	52
5.4. EEG Elektrot ve ICV Kanül Yerleştirilmesi	56
5.5. Elektrofizyolojik Kayıt İşlemleri	58
5.6. Davranış Testleri	59
5.7. İstatistiksel Yöntem	61
6. BULGULAR	63
6.1. EGb 761 Dozlarının Epileptik Diken Dalga Deşarjlarına ve Davranış Parametrelerine Etkileri	63
6.1.1. EGb 761 Dozlarının Epileptik Diken Dalga Deşarjlarına Etkileri	63
6.1.1.1. EGb 761 Dozlarının Diken Dalga Deşarj Sayısına Etkisi	65
6.1.1.2. EGb 761 Dozlarının Toplam Diken Dalga Deşarj Süresine Etkisi	66
6.1.1.3. EGb 761 Dozlarının Ortalama Diken Dalga Deşarj Süresine Etkisi	70
6.1.2. EGb 761 Dozlarının Davranış Parametrelerine Etkileri	72
6.1.2.1. EGb 761 Dozlarının Açık Alan Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri	73
6.1.2.2. EGb 761 Dozlarının Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkisi	74
6.2. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Epileptik Diken Dalga Deşarjlarına ve Davranış Parametrelerine Etkileri	76

6.2.1. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Epileptik Diken Dalga Deşarjlarına Etkileri	76
6.2.1.1. EGb 761 Etken Bileşenlerinin Diken Dalga Deşarj Sayısına Etkisi	76
6.2.1.2. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Toplam Diken Dalga Deşarj Süresine Etkisi	78
6.2.1.3. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Ortalama Diken Dalga Deşarj Süresine Etkisi	83
6.2.2. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Davranış Parametrelerine Etkileri	87
6.2.2.1. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Açık Alan Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri	87
6.2.2.2. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkisi	88
6.3. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Epileptik Diken Dalga Deşarjlarına ve Davranış Parametrelerine Etkileri	89
6.3.1. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Epileptik Diken Dalga Deşarjlarına Etkileri	89
6.3.1.1. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Diken Dalga Deşarj Sayısına Etkisi	90
6.3.1.2. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Toplam Diken Dalga Deşarj Süresine Etkisi	93
6.3.1.3. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Ortalama Diken Dalga Deşarj Süresine Etkisi	97
6.3.2. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Davranış Parametrelerine Etkileri	100
6.3.2.1. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Açık Alan Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri	102
6.3.2.2. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkisi	103
7. TARTIŞMA	106
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	126
9. KAYNAKLAR	127

10. ETİK KURUL ONAYI**147****11. ÖZGEÇMİŞ****148**

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Epileptik nöbet ve epilepsinin kavramsal tanımı	18
Tablo 2. ILAE 1981 nöbetlerin sınıflandırılması	23
Tablo 3. ILAE 1989 epilepsinin sınıflandırılması	27
Tablo 4. Epilepsiye neden olan patofizyolojik süreçler	30
Tablo 5. Normal ve epileptik ateşlemede bulunan kanal ve reseptörlerin görevleri	31
Tablo 6. Epileptogenez ve antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları	40
Tablo 7. Deneysel epilepsi modelleri	42
Tablo 8. Hayvan modelleri ile insandaki tipik ve atipik absans nöbet özelliklerinin karşılaştırılması	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Aktivasyon yöntemleri ile birlikte rutin EEG çekim şeması	14
Şekil 2.	Radyal ve teğetsel dipol ölçümü	16
Şekil 3.	Kafa derisinde ölçülen sinyalin polaritesi	17
Şekil 4.	ILAE 2017 nöbet tiplerinin temel sınıflandırılması	24
Şekil 5.	ILAE 2017 nöbet tiplerinin genişletilmiş sınıflandırılması	24
Şekil 6.	ILAE 2017 epilepsilerin sınıflandırılması	28
Şekil 7.	Normal, iktal ve interiktal durumlarda görülen hücre içi değişiklikler ve EEG	32
Şekil 8.	Paroksizmal depolarizasyon şifti	35
Şekil 9.	Sinapsta antiepileptik ilaçların etkili oldukları hedef bölgeler	39
Şekil 10.	Tipik ve atipik absans nöbetlerin patofizyolojisinde korteks ve talamusun rolü	44
Şekil 11.	İki farklı kayıt hızında 5 sıçanın tip-1 diken-dalga deşarj örnekleri	46
Şekil 12.	Kortikokortikal ve kortikotalamik bağlantıların şematik ifadesi	49
Şekil 13.	I. Deney dizaynına ilişkin işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı	56
Şekil 14.	II. Deney dizaynına ilişkin işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı	56
Şekil 15.	III. Deney dizaynına ilişkin işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı	57
Şekil 16.	WAG/Rij sıçanlardan elde edilen EEG kaydı ve diken-dalga deşarjları	62
Şekil 17.	I. Deney dizaynına ilişkin gruplardan elde edilen EEG trase örnekleri ve diken dalga deşarjları	64
Şekil 18.	Kontrol grubunda diken dalga deşarj sayısı	65
Şekil 19.	50 mg/kg EGb 761'in diken dalga deşarj sayısına etkisi	66
Şekil 20.	100 mg/kg EGb 761'in diken dalga deşarj sayısına etkisi	66
Şekil 21.	200 mg/kg EGb 761'in diken dalga deşarj sayısına etkisi	67

Şekil 22.	400 mg/kg EGb 761'in diken dalga deşarj sayısına etkisi	67
Şekil 23.	Kontrol grubunda toplam diken dalga deşarj süresi	68
Şekil 24.	50 mg/kg EGb 761'in toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	68
Şekil 25.	100 mg/kg EGb 761'in toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	69
Şekil 26.	200 mg/kg EGb 761'in toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	69
Şekil 27.	400 mg/kg EGb 761'in toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	70
Şekil 28.	Kontrol grubunun ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	71
Şekil 29.	50 mg/kg EGb 761'in ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	71
Şekil 30.	100 mg/kg EGb 761'in ortalama diken dalga deşarj süresine	72
Şekil 31.	200 mg/kg EGb 761'in ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	72
Şekil 32.	400 mg/kg EGb 761'in ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	73
Şekil 33.	EGb 761 dozlarının açık alan testinde kare geçiş sayısına etkileri	74
Şekil 34.	EGb 761 dozlarının açık alan testinde şahlanma sayısına etkileri	75
Şekil 35.	EGb 761 dozlarının açık alan testi defekasyon sayısına etkileri	75
Şekil 36.	EGb 761 dozlarının rotarod test performansına etkileri	76
Şekil 37.	II. Deney dizaynına ilişkin gruplardan elde edilen EEG trase örnekleri ve diken dalga deşarjları	77
Şekil 38.	Kontrol grubunda diken dalga deşarj sayısı	78
Şekil 39.	Ginkgolid A'nın diken dalga deşarj sayısına etkisi	79
Şekil 40.	Ginkgolid B'nin diken dalga deşarj sayısına etkisi	79
Şekil 41.	Ginkgolid C'nin diken dalga deşarj sayısına etkisi	80
Şekil 42.	Bilobalidin diken dalga deşarj sayısına etkisi	80
Şekil 43.	Kontrol grubunda toplam diken dalga deşarj süresi	81
Şekil 44.	Ginkgolid A'nın toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	81
Şekil 45.	Ginkgolid B'nin toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	82
Şekil 46.	Ginkgolid C'nin toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	83
Şekil 47.	Bilobalidin toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	84
Şekil 48.	Kontrol grubunda ortalama diken dalga deşarj süresi	84
Şekil 49.	Ginkgolid A'nın ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	85
Şekil 50.	Ginkgolid B'nin ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	85
Şekil 51.	Ginkgolid C'nin ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	86
Şekil 52.	Bilobalidin ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	86

Şekil 53.	EGb 761'in etken bileşenlerinin açık alan testinde kare geçiş sayısına etkileri	88
Şekil 54.	EGb 761'in etken bileşenlerinin açık alan testinde şahlanma sayısına etkileri	89
Şekil 55.	EGb 761'in etken bileşenlerinin açık alan testinde defekasyon sayısına etkileri	89
Şekil 56.	EGb 761'in etken bileşenlerinin rotarod test performansına etkileri	90
Şekil 57.	III. Deney dizaynına ilişkin gruplardan elde edilen EEG trase örnekleri ve diken dalga deşarjları	91
Şekil 58.	Kontrol grubunda diken dalga deşarj sayısı	92
Şekil 59.	Ginkgolid A'nın diken dalga deşarj sayısına etkisi	93
Şekil 60.	MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminin diken dalga deşarj sayısına etkisi	94
Şekil 61.	CNQX ve ginkgolid A etkileşiminin diken dalga deşarj sayısına etkisi	94
Şekil 62.	Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminin diken dalga deşarj sayısına etkisi	95
Şekil 63.	Kontrol grubunda toplam diken dalga deşarj süresi	95
Şekil 64.	Ginkgolid A'nın toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	96
Şekil 65.	MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminin toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	97
Şekil 66.	CNQX ve ginkgolid A etkileşiminin toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	98
Şekil 67.	Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminin toplam diken dalga deşarj süresine etkisi	99
Şekil 68.	Kontrol grubunda ortalama diken dalga deşarj süresi	99
Şekil 69.	Ginkgolid A'nın ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	100
Şekil 70.	MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminin ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	101
Şekil 71.	CNQX ve ginkgolid A etkileşiminin ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	101
Şekil 72.	Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminin ortalama diken dalga deşarj süresine etkisi	102

Şekil 73.	Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının açık alan testinde kare geçiş sayısına etkileri	103
Şekil 74.	Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının açık alan testinde şahlanma sayısına etkileri	104
Şekil 75.	Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının açık alan testinde defekasyon sayısına etkileri	104
Şekil 76.	Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının rotarod test performansına etkileri	105



KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AEİ	Antiepileptik ilaçlar
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit
BOS	Beyin omirilik sıvısı
CNQX	6-siyano-7-nitro kinoksalin-2,3-dion
DDD	Diken-dalga deşarjı
DMSO	Dimetil sülfoksit
ECoG	Elektrokortikogram
EEG	Elektroensefalogram
EGb 761	<i>Ginkgo biloba</i> yaprağının standardize özütü
EPSP	Eksitator postsinaptik potansiyel
GABA	Gama-amino butirik asit
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
GAERS	“the Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg”
ILAE	Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği
IPSP	İnhibitör postsinaptik potansiyel
i.p.	İntraperitoneal
i.c.v.	İntraserebroventriküler
i.v.	İntravenöz
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
MK-801	(+) - 5-metil-10,11-dihidro- ⁵ H-dibenzo [a, d] siklohepten-5,10-imin maleat)
MSS	Merkezi sinir sistemi
4-MPN	4'-O-metilpiridoksin
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
NO	Nitrik oksit
o.g.	Oral gavaj
PDS	Paroksizmal depolarizasyon şifti
PTX	Pikrotoksin
PTZ	Pentilentetrazol

SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SEM	Ortalamanın standart hatası
WAG/Rij	“the Wistar Albino Glaxo rats from Rijswijk”

Simgeler

^{14}C	Karbon-14
Hz	Hertz
Ca^{2+}	Kalsiyum
kg	Kilogram
μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
μV	Mikrovolt
mg	Miligram
ml	Mililitre
ng	Nanogram
K^{+}	Potasyum
Na^{+}	Sodyum
%	Yüzde

1. ÖZET

Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda *Ginkgo biloba*'nın Diken-Dalga Deşarjlar Üzerindeki Etkilerinin Elektroensefalografik Olarak İncelenmesi

Ginkgo biloba yapraklarından elde edilen standardize özüt (EGb 761), özellikle bazı demans türleri ve dikkat eksikliğinin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda *Ginkgo biloba*'nın epileptik nöbetleri tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Literatürde EGb 761'in absans nöbetler üzerindeki etkileri ve olası mekanizmalarına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmadığı için sunulan çalışma planlanmıştır.

Sunulan çalışmada EGb 761 dozları ve onun etken bileşenleri olan ginkgolid A, B, C ve bilobalidin absans epilepsinin genetik bir hayvan modeli olan erişkin erkek WAG/Rij sıçanlar üzerindeki etkilerinin *in vivo* elektrofizyolojik yöntem kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca olası etkinin nöronal mekanizmasını belirlemek amacıyla, nöbet etkinliği ile ilişkili ginkgolid A'nın NMDA glutamat reseptör antagonisti MK-801, AMPA/kainat reseptör antagonisti CNQX ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokeri nikardipin ile etkileşimleri incelenmiştir.

Çalışma kapsamında EGb 761 dozları oral olarak 28 gün, EGb 761'in etken bileşenleri intraperitoneal olarak 7 gün, ginkgolid A, MK-801, CNQX ve nikardipin intraserebroventriküler olarak 7 gün boyunca uygulandı. EEG elektrot ve intraserebroventriküler kanül yerleştirilen WAG/Rij sıçanlardan periyodik olarak EEG kayıtları alındı. Elde edilen bulgulara göre 400 mg/kg EGb 761 WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetleri artırarak prokonvülzan etki gösterdi. Ginkgolid A, C ve bilobalid WAG/Rij sıçanlarda epileptik diken-dalga deşarj (DDD) parametrelerini anlamlı düzeyde artırdı. Ginkgolid A ve etkileşim grupları da epileptik DDD'leri artırarak absans nöbetler üzerinde etkili oldu.

Sonuç olarak, absans epilepsideki EGb 761 ile bağlantılı artıştan ginkgolid A, C ve bilobalidin sorumlu olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Absans epilepsi, diken-dalga deşarjı, EEG, *Ginkgo biloba*, WAG/Rij sıçan

2. SUMMARY

Electroencephalographic Investigation of the Effects of *Ginkgo biloba* on Spike-Wave Discharges in Rats with Genetic Absence Epilepsy

Standardized leaf extract of *Ginkgo biloba* (EGb 761) is widely used as medicine in the treatment of some types of dementia and attention deficit. However, in some studies, it has been suggested that *Ginkgo biloba* can induce the epileptic seizures. Since there is no information about the effects and possible mechanisms of EGb 761 on absent seizures in the literature, the present study is planned.

The present study is aimed to investigate the effects of EGb 761 doses and its active components ginkgolide A, B, C and bilobalide on the adult male WAG/Rij rats, a genetic animal model of absence epilepsy, using *in vivo* electrophysiological methods. In addition, in order to determine the neuronal mechanism of the possible effect, it was planned to examine the interactions of seizure activity-related ginkgolide A with NMDA glutamate receptor antagonist MK-801, AMPA/kainate receptor antagonist CNQX and L-type voltage-dependent calcium channel blocker nicardipine.

In the study, EGb 761 doses orally for 28 days, EGb 761 active components intraperitoneally for 7 days, ginkgolide A, MK-801, CNQX and nicardipine intracerebroventricularly for 7 days were administered. EEG recordings were periodically obtained from WAG/Rij rats with EEG electrode and intracerebroventricular cannula. According to the findings, 400 mg/kg EGb 761 showed a proconvulsant effect by increasing absence seizures in WAG/Rij rats. Ginkgolide A, C and bilobalide significantly increased the epileptic spike-wave discharge (SWD) parameters in WAG/Rij rats. Ginkgolide A and interaction groups were effective on absence seizures by increasing epileptic SWDs.

In conclusion ginkgolide A, C and bilobalide were found to be responsible for EGb 761-related increase in absence epilepsy.

Keywords: Absence epilepsy, EEG, *Ginkgo biloba*, spike-wave discharge, WAG/Rij rat

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi tüm yaş, ırk ve sosyal gruplarda dünya genelinde yaklaşık 65 milyondan fazla insanı etkileyen, tekrarlayan nöbetlerle karakterize yaygın nörolojik bir hastalıktır (1). Her yıl yaklaşık 2,4 milyon yeni epilepsi tanısı konulduğu tahmin edilmektedir. Tüm epilepsi türlerindeki genel ortak durum, nöronların daha yoğun deşarj yapmasına yol açan beyindeki eksitator ve/veya inhibitör nöronal iletideki bozulmadır (2). Epileptik nöbetler ise, merkezi sinir sistemi (MSS)’nde bir grup nöronun ani, anormal ve aşırı senkron deşarjları sonucu ortaya çıkan geçici semptomları olarak tanımlanmaktadır (3). Epileptik nöbetler parsiyel ve jeneralize olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Parsiyel veya fokal nöbetler, lokal bir atağın klinik veya elektroensefalogram (EEG) bulgularına sahiptir ve nöbet süresince beynin diğer bölgelerine yayılabilmektedir. Jeneralize nöbetler ise her iki hemisferde aynı anda başlamaktadır (4). Jeneralize epilepsinin non-konvülsif bir tipi olan absans epilepside nöbetler kısa süreli bilinç kaybıyla birlikte seyretmektedir (5). Geniş alana yayılan bilateral diken-dalga deşarjlar (DDD) kortiko-talamo-kortikal döngüde yüksek derecede senkronize olan salınımların bir sonucu olarak gelişmektedir. DDD’lerin diken kısmı, talamokortikal ve kortikotalamik hücrelerin aksiyon potansiyelleri ve eksitator postsinaptik potansiyellerince oluşturulurken, EEG’de yavaş dalga olarak bilinen dalga kısmı ise sonradan gelen inhibitör bir fazdır (6). Absans nöbetler esnasında EEG’de saniyede 3-4 ritmik diken-dalga kompleksi görülmektedir (7).

Epilepsinin patofizyolojik ve moleküler temelleri ile diğer bazı özellikleri hakkında akla gelen sorulara cevap bulmak ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek için deneysel epilepsi modelleri üzerinde çalışılır. Normal şartlar altında insan beyinde hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme işlemlerini yapmak, en azından tıbbi etik açıdan mümkün değildir (8). Birçok hayvan modelinin varlığına rağmen tedavi sürecindeki düşük başarı oranı, epilepsi üzerindeki araştırmalarda antiepileptojenik tedavi stratejilerini halen önemli kılmaktadır. Epileptojenik sürece ilişkin patofizyoloji ve antiepileptojenik etkinliğin araştırılmasındaki yeni anlayış, bu durumların genetik hayvan modelleri ile yeniden ele alınması yönündedir (9). Bu çerçevede deneysel epilepsi çalışmalarında özellikle genetik absans modelleri (WAG/Rij ve GAERS) tercih edilmektedir. Genetik olarak absans epilepsili WAG/Rij ve GAERS sıçanların model geçerliliğini araştıran çalışmalarda, insandaki absans epilepsisi ile bu sıçanlardaki absans modelleri arasındaki EEG ve davranışsal durumların ilişkisi oldukça iyi tanımlanmıştır

(10-12). Inbred bir ırktan olan WAG/Rij sıçanlar, ilk olarak 1924 yılında A. L. Bacharach tarafından outbred Wistar sıçanlardan üretilmiş ve çalışmalar Birleşik Krallık'taki Glaxo Laboratuvarları'nda sürdürülmüştür. Yetmişli yılların ortasından itibaren Karşılaştırmalı ve Fizyolojik Psikoloji Anabilim Dalı'nda (şimdi Donders Centre for Cognition) Radboud Üniversitesi Nijmegen'de, ayrıca altmışların sonu ve yetmişlerin başından itibaren Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (New Haven, CT, ABD) ve 1994'den bu tarafa Harlan tarafından Radiobiological REPGO Institute of TNO in Rijswijk'de (Hollanda) sürdürülmektedir (13). WAG/Rij sıçanlar jeneralize absans epilepside yaygın olarak kullanılan ve geçerliliği kabul edilmiş, epileptogenezinin genetik bir hayvan modeli olarak bilinmektedir (14). Bu ırkın 2-3 aydan daha yaşlı tüm sıçanlarında bıyıkların seğirmesi, hızlı nefes alma, baş eğme ve sıklıkla insandaki absans epilepsiye benzer gözde seğirme şeklindeki davranışsal fenomenlerin eşlik ettiği kortikal EEG'de yüksek derecede senkron ve talamokortikal hücrelerin anormal senkronize salınımları ile bağlantılı bilateral DDD'ler (7–10 Hz) gözlenir (15). Altı aylık tüm WAG/Rij sıçanlar, saatte ortalama 16-20 DDD'ler göstermektedir. WAG/Rij sıçanlardaki DDD'ler bilateral simetrik ve tüm korteks boyunca jeneralizedir. Frontal bölgeler oksipital bölgelerden daha fazla ve bazen daha büyük DDD'ler göstermektedir. Mahmurluk ve hafif yavaş dalga uykusunda DDD'lerin ortaya çıkma eğilimi, insanlarda gözlenenlerle uyum içerisinde (9).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, beyin travmaları, MSS enfeksiyonları, beyin damarsal hastalıkları, tümörler, dejeneratif MSS hastalıkları, bedensel ve zihinsel gelişim bozuklukları ve febril konvülsiyon gibi durumların epilepsi insidansını artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte epileptik olguların %70'inde sebep tespit edilememektedir (16). Mevcut epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'lük kısmında da nöbetlerin antiepileptik ilaçlara olumlu yanıt vermediği göz önünde bulundurulduğunda epilepsi araştırmalarının önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Bu nedenle yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Diğer taraftan epilepsi araştırmaları sadece tedaviye yönelik değil aynı zamanda sebep ve mekanizmalar üzerine de yoğunlaşmaktadır. Epileptik nöbetlere neden olabilecek veya epilepsi hastalarındaki mevcut nöbetleri şiddetlendirebilecek unsurların tespit edilmesi de tedaviye yönelik adımlar kadar önemlidir (17).

Mevcut antiepileptik farmakoterapiler, semptomatik bir rahatlama sağlar çünkü başlıca hedefleri eksitator nöronal iletinin inhibisyonu ya da tekrarlayan nöbetlerin önlenmesi amacıyla inhibisyonun güçlendirilerek anormal eksitasyonun baskılanmasıdır. Bu ajanlar nöbetle ilişkili davranışsal ve bilişsel bozuklukları daha da güçlendirerek epileptik hastalarda yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu nedenle epilepsinin kapsamlı tedavisinde yeni terapötik stratejilerin araştırılması için sürekli çaba sarf edilmektedir. Bu bağlamda kanıtlanmış prelinik ve klinik etkinliğin yanı sıra güvenli doğal ürün temelli tedaviler bu tür karmaşık nörolojik durumların yönetiminde büyük ilgi görmektedir (18). Bitkisel ilaçlar ve tamamlayıcı tedavi stratejileri Batı dünyasında giderek daha popüler hale gelmektedir. 1998 yılında, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tıbbi bitkilere 649 milyon dolardan fazla para harcanmıştır (19).

Ginkgo biloba, yaşayan herhangi bir yakın akrabası bulunmayan, 150 milyon yıl öncesinde mezozoik dönemde gelişmiş benzersiz bir bitki türüdür (20). *Ginkgo biloba* kaynaklı bitkisel ürünler, özellikle Avrupa'da en çok satılan fitofarmasötikleri ve ABD'de ise bitkisel diyet takviyelerini oluşturmaktadır. *Ginkgo biloba*, 150 milyon dolarlık pay ile ABD'de en çok satılan ürün listesinde yer almaktadır (21). Çin ve Japonya'da bulunan bu tür preparatlar, öksürük, bronşiyal astım, mesane hassasiyeti ve hatta alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır. Avrupa tıbbında ise *Ginkgo biloba* yapraklarını içeren ilaçlar, yetersiz kan akışı, serebral yetmezlik, hafıza bozuklukları, konsantrasyon bozukluğu, depresyon, baş dönmesi, kulak çınlaması ve baş ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır (22). Almanya'da Dr. Willmar Schwabe farmakoloji firması tarafından *Ginkgo biloba* ağacının yapraklarından elde edilen *Ginkgo biloba* ekstraktı EGb 761 olarak standardize edilmiştir. EGb 761'in standart ürün sentezi 27 adımlık bir ekstraksiyon işlemi gerektirmektedir ki 50 poundluk yaprakla başlanan işlem sonucu 1 poundluk özüt elde edilmektedir (1:50 konsantrasyon oranı). Nihai ürün %24 flavonoid glikozitleri (kuersetin, kaempferol, isorhamnetin vb.), %6 terpenoidler (%3.1 A, B, C, J ginkgolidleri ve %2.9 bilobalid), %5-10 organik asitler ve diğer bileşenleri içermektedir (23,24). Genel olarak flavonoid ve terpenoidler (ginkgolidler ve bilobalid), *Ginkgo biloba* ekstraktının çeşitli bileşenleri arasındaki aktif bileşenler olarak kabul edilmektedir. Bu fizyolojik olarak aktif terpenoid bileşikler sadece bu özel bitkide bulunur. Flavonoidlerin serbest radikal temizleme aktiviteleri (25) ve ginkgolidlerin trombosit aktive edici faktör için (PAF) antagonistik özellikleri (26) EGb'nin farmakolojik ve tedavi edici etkilerinden

sorumlu görünmektedir. Ginkgolidler ayrıca hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artışı engelleme ve inflamatuvar faktörlerin seviyelerini azaltma yetenekleri nedeniyle nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkiler göstermektedir. Ginkgolidlerin çeşitli hastalıklar üzerinde önemli etkileri olmasına rağmen, onların zayıf çözünürlükleri ve düşük biyoyararlanımları, terapötik etkilerini büyük ölçüde azaltmakta ve klinik uygulamalarını sınırlandırmaktadır. Ginkgolid A, B, K çeşitli organ ve dokularda yaygın olarak dağılmakta olup en yüksek seviyeler böbrek, karaciğer ve bağırsakta, en düşük seviyeler beyinde bulunmuştur. Bu veriler ginkgolidlerin kan-beyin bariyerini geçmekte zorlandığını ve serebral iskemiye karşı koruyucu hedeflerin MSS dışında yer aldığını göstermektedir (27). Hayvan modellerinde yapılan deneyler ginkgolidlerin, özellikle ginkgolid B'nin, trombosit aktive edici faktörü (PAF) inhibe ettiği ve böylece kanın reolojik özelliklerini etkileyebildiğini göstermiştir. Serebral ödemin azaltılması ve deneysel inme sonrası beyin kan akışının iyileştirilmesi, ginkgolidlere özellikle ginkgolid B'ye atfedilirken, bilobalid nörodejenerasyonda ortaya çıkan membran fosfolipitlerin parçalanma sürecini inhibe etmektedir (28).

Ginkgo biloba modern tıp ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında ilaç olarak yoğun bir şekilde kullanılmakla birlikte, birkaç klinik çalışmada *Ginkgo biloba* ürünlerini kullanan insanlarda epileptik nöbetlerin görülebildiği bildirilmiştir (29-31). Serebral iskemi, hafıza eksikliği ve diğer serebral bozukluklarda bazı terapötik faydalar sağladığı bilinen *Ginkgo biloba* aynı zamanda bu hastalıklarda nöbet bozukluklarına yol açabilmektedir (21). Konuya ilişkin ilk bulgulardan bir tanesi II. Dünya Savaşı sonrasında gıdanın yetersiz olduğu dönemlerde, ginkgo fındığının aşırı miktarlarda tüketilmesine bağlı olarak nadiren de olsa konvülziyonların gelişebileceğine ilişkin veridir (32). 2001 yılında yayımlanmış bir çalışmada daha önce takip edilmekte olan yaşlı iki epilepsi hastasında EGb 761 kullanılmaya başladıktan 2 hafta sonra tekrarlayan nöbetlerin görüldüğü, ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra ise nöbetlerin sonlandığı bildirilmiştir (23). Herhangi bir epilepsi geçmişi ya da aile öyküsü olmayan 36 yaşındaki bir kadının sağlığını artırmak amacıyla tükettiği ortalama 70-80 ginkgo fındığından yaklaşık 4 saat sonra sıkça kustuğu ve jeneralize konvülziyon geçirdiği saptanmıştır (33). Yine çok sayıda ginkgo fındığı tüketen 2 yaşındaki kız çocuğunda, 7 saat sonra kusma ve ishal başlamış ve 9 saat sonra afebril konvülziyon görülmüştür (31). Ayrıca, yaklaşık 50 ginkgo fındığını yanlışlıkla tüketen 2 yaşındaki erkek çocukta 4 saat sonra bu fındığa bağlı 5 dk

jeneralize tonik konvülziyon geliştiği ifade edilmiştir (30). Bu yayınlardan konvülziyon ve epileptik nöbetlere ginkgo bulunduğının neden olduğu anlaşılmaktadır. 1985 yılında yapılan bir çalışmada ginkgo bulunduğuna bağlı gelişen toksisitenin 4'-metokspiridoksin (4'-MPN)'den kaynaklandığı saptanmıştır (32). Ginkgo bulunduğu, glutamat dekarboksilaz enzim aktivitesini dolaylı olarak inhibe eden ve gamma aminobutirik asit (GABA) seviyesini azaltan güçlü bir nörotoksin olan 4'-MPN içermektedir. GABA inhibitör bir nörotransmitterdir ve azalan GABA konsantrasyonu nöbet oluşumuna neden olabilmektedir. 4'-MPN, pridoksal fosfatın kompetitif bir antagonistidir ve ısıya dirençli olmasından dolayı ginkgo bulunduğu pişirilmiş veya fırınlanmış olsa da etkinliğini kaybetmemektedir. Diğer taraftan 4'-MPN'nin ilaç tedavisinde kullanılan ginkgo yaprağı ve bundan elde edilen özütte (EGb 761) bulunmadığı bildirilmiştir (30). Bu durumda epileptik nöbetlere ginkgo bulunduğının neden olabileceği, yaprak özütüyle (EGb 761) ilgili bir sorun olmadığı düşünülebilir, fakat iyi bir şekilde kontrol altına alınmış iki epilepsi hastasında, *Ginkgo biloba*'nın ticari ekstraktının kullanımına bağlı olarak 2 hafta içerisinde tekrarlayan nöbetler görüldüğü, bitkisel ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra her iki hastada da nöbetlerin sonlandığı bildirilmiştir (34). Ticari ginkgo ürünlerinin büyük bir kısmı nöbet oluşumu için yeterli miktarda 4'-MPN içermemesine rağmen, hasat mevsimine ve bileşenlerin muhtemel içeriğine bağlı olarak, 4'-MPN çocuklar ya da nöbet geçmişi olan hassas bireylerde nöbet oluşturmak için yeterli miktarda bulunabilmektedir (35). Arenz ve ark. ginkgo yapraklarında ve ticari olarak temin edilebilen ginkgo preparatlarında 4'-MPN'nin varlığını da göstermiştir (36).

Deneyssel epilepsi modellerinin kullanıldığı laboratuvar çalışmalarında EGb 761'in etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bir tanesi "Pentilentetrazol ile Oluşturulan Nöbet Modelinde *Ginkgo Biloba*'nın Ağrı Duyarlılığı ve Nöbetlere Etkisi" başlıklı yüksek lisans tezi kapsamında 2014 yılında gerçekleştirilmiş olup, bu araştırmada 200 mg/kg EGb 761 dozunun pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbetleri şiddetlendirdiği ve nöbete bağlı mortalitede artışa neden olduğu bildirilmiştir (37). Diğer bir yüksek lisans tez çalışmasında 200 mg/kg dozda EGb 761'in Wistar sıçanlarda deneyssel olarak oluşturulan pikrotoksin (PTX)'e bağlı gelişen epileptiform aktiviteyi artırarak prokonvülzan bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (38). *Ginkgo biloba*'nın epilepsi üzerindeki etkisini inceleyen az sayıdaki deneyssel çalışmalardan bir tanesi elektriksel kindling modeli kullanılarak Çinçilla tavşanları üzerinde

gerçekleştirilmiştir. Çalışma bulgularına göre 20 mg/kg dozda uygulanan EGb 761 proepileptojenik etkiye neden olmuştur (171). Bununla birlikte farelerde gerçekleştirilen diğer bir deneysel çalışmada, 100 mg/kg EGb761'in PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde nöbetleri azalttığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada EGb 761'in beyin dokusunu oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (39). Diğer bir çalışmada *Ginkgo biloba*'nın nöbet aktivitesini indükleyen ve inhibe eden bileşenler de dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif kimyasal içerdiği bildirilmiştir (40). *Ginkgo biloba* ile epilepsi arasındaki ilişkiyi sorgulayan az sayıdaki klinik ve deneysel çalışma incelendiğinde, konunun mekanizmaya yönelik kapsamlı bir şekilde ele alınmadığı ve EGb 761'in muhtemel etkisinin hangi etken bileşenden kaynaklandığına yönelik spesifik kanıtlar sunulmadığı görülmektedir. Ayrıca literatürde EGb 761'in absans nöbetleri (absans epilepsinin WAG/Rij sıçan modelinde) nasıl etkilediğine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Sunulan doktora tezi kapsamında, erişkin erkek WAG/Rij sıçanlara uygulanan EGb 761 dozları (50, 100, 200 ve 400 mg/kg) ve EGb 761'in etken bileşenleri olan ginkgolid A, B, C ve bilobalidin absans nöbetler üzerindeki etkilerinin *in vivo* elektrofizyolojik yöntem kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca olası etkinin nöronal mekanizmasını belirlemek amacıyla, nöbet üzerinde etkinliği saptanan bileşenin N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptör antagonisti MK-801, AMPA/kainat reseptör antagonisti CNQX ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokeri nikardipin ile kombinasyon ve etkileşiminin de incelenmesi planlanmıştır. Bu maksatla, EEG elektrot ve intraserebroventriküler (icv) kanül yerleştirilen WAG/Rij sıçanlardan periyodik olarak EEG kayıtları alınmış ve davranış testleri (açık alan ve rotarod) uygulanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. *Ginkgo biloba*

Ginkgo biloba (Ginkgoaceae) sağlık üzerine olumlu etkilerinden dolayı kutsal sayılan antik bir Çin ağacıdır (41). 200 Milyon yıldan beri dünyada var olan *Ginkgo biloba* "yaşayan fosil" olarak adlandırılmaktadır. Son on yılda, *Ginkgo biloba* yapraklarının konsantre ve kısmen saflaştırılmış ekstraktlarının bazı nöral ve vasküler hastalıklara karşı koruyucu etkiler gösterdiğine yönelik çalışmalar giderek artmıştır (42). *Ginkgo biloba* ekstraktı olan EGb 761, ABD’de yaygın olarak kullanılan Çin’e özgü *Ginkgo biloba* ağaç yapraklarından elde edilen bir fitoterapi ürünüdür. Astım, öksürük ve enürezis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan *Ginkgo* ağaçlarının geleneksel Çin ve Japon yemek ve ilaç kültüründe uzun bir geçmişi vardır. *Ginkgo* için modern tıbbi kullanımlar yalnızca yaprak ekstraktına dayanmaktadır. Bununla birlikte çoğu doğal ürün gibi bitkinin büyüme yeri, ekstraksiyon zamanı ve diğer faktörlere bağlı olarak *Ginkgo biloba* yaprak ekstraktı bileşenleri değişebilmektedir (43).

4.1.1. *Ginkgo biloba* Yaprak Ekstraktı

EGb 761, *Ginkgo biloba* ağacının yapraklarından elde edilen patentli bir üründür. Standardize edilmiş bir formülasyon olan EGb 761®, güvenilir ve tutarlı bir ilaç performansı sağlamak ve *Ginkgo*’da doğal olarak bulunan bir alerjen olan ginkgolid asidi ayıklamak amacıyla üretilmiştir. EGb 761 son zamanlarda Almanya’da serebral yetmezlik ve tıkalı periferik arter hastalığı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Batı Avrupa ve İrlanda’da reçetesiz ilaç olarak, ABD, Avustralya ve Yeni Zelanda’da ise bitkisel bir preparat olarak satılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, işitme kaybı ve Alzheimer gibi çeşitli hastalıklarda EGb 761’in kullanımını araştıran çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır (43).

Hayvan çalışmalarına dayanılarak EGb 761’nin farmakolojik özelliklerini açıklayan çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Örneğin *Ginkgo biloba* ekstraktının periferik ve serebral kan akımı üzerindeki etkileri, damarlarda nitrik oksit (NO) üretimini artırmanın yanısıra platelet aktive edici faktörü inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Diğer taraftan monoamin oksidaz A, dopamin, norepinefrin ve 5-hidroksitriptaminin sinaptosomal alınımının çok güçlü bir inhibitörü olduğu için farklı nörotransmitter sistemlerini düzenleyebilmektedir. Ayrıca serbest radikal temizleyicisi olarak davranır ve

amiloid- β nörotoksitesinin inhibisyonu, hipoksik şartlar ve artan oksidatif strese karşı koruma gibi nöroprotektif ve antiapoptotik özelliklere sahiptir (44).

4.1.1.1. EGb 761'in Kimyasal Kompozisyonu

Rökan, Tanakan, Tebonin ve Ginkgold gibi ticari isimler altında piyasaya sürülen EGb 761 ekstraktı %24 flavonoid, %7 proantosiyanidin ve %6 terpenoid içerecek şekilde standardize edilmektedir. Flavonoidler ağırlıklı olarak kaempferol, kuersetin ve glukoz ya da ramnoz içeren isorhamnetinin flavonol-glikozitleridir. Terpenoid fraksiyonu, diterpenlerin eşsiz bir grubundan (ginkgolid A, B, C ve J) ve seskiterpen trilakton olan bilobalidden oluşur. EGb 761 ayrıca ekstraktın suda çözünürlüğünü sağlayan, kinurenik, hidroksikinurenik ve vanilik asitler de dahil olmak üzere bir dizi organik asit içermektedir (45). EGb 761'in hazırlanma sürecinde *Ginkgo biloba* yaprağı yeşil iken hasat edilir, kurutulur ve 15 aşamalı bir ekstraksiyon işlemine tabi tutulur. Ekstraksiyon işlemi bir aseton-su karışımı ile başlar ve ardından lipofilik bileşenlerin ayrılması, ekstraktaki aktif bileşenlerin konsantrasyonunun ayarlanması şeklinde devam eder. *Ginkgo biloba* bulunan bileşenlerinin birçoğunun EGb 761'de bulunmadığını veya sadece küçük konsantrasyonlarda bulunduğunu belirtmek önemlidir. Örneğin, ginkgolik asitler, steroidler, poliprenoller, flavon ve flavonoid aglikonlar %0.1'den daha düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Biflavonoidler genelde hiç bulunmaz (46).

4.1.1.2. EGb 761'in Farmakokinetiği

Moreau ve arkadaşları (47), sıçanlarda radyoaktif ^{14}C işaretli bir ekstraktın oral yoldan verilmesini takiben, EGb 761'in temel bileşenlerinin biyolojik sürecini belirlemeye çalışmıştır. Kandaki farmakokinetiğinde, birinci derecede emilim fazlı ve yaklaşık 4.5 saat yarılanma ömrü olan iki aşamalı bir modelin karakteristik olduğu tespit edilmiştir. Uygulamanın ardından, muhtemel enterohepatik döngü ya da metabolitlerin emilimini gösteren ikinci bir pik (12.8 nEq/mg) 12 saatte gözlemleniyorken, plazma pik konsantrasyonuna (22.5 nEq/mg) 1.5 saatte ulaşılmıştır. Uygulamadan 3 saat sonra mide ve ince bağırsakta meydana gelen yüksek radyoaktivite bu organların emilim bölgeleri olduğunu göstermiştir. Radyoaktivite ayrıca göz, glandüler ve nöronal dokularda konsantre olmuş ve bu bölgelerde tutulmuştur. Uygulamadan 72 saat sonra ilk dozun %38'i karbondioksit olarak, %21 ve 29'u sırasıyla idrar ve dışkı yoluyla atılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı, radyoaktif ^{14}C 'ün ekstraktın

bileşenleri arasında eşit olarak dağıtılmamasıdır. Gerçekte, terpenoid bileşende hiçbir radyoaktivite bulunamamıştır. Bu bilgiler göz önüne alındığında, bu çalışmadan elde edilen verilerin EGb 761 içinde bulunan bazı flavonoidler ve proantosiyanidinlerle ilgili olabileceği, ancak tüm ekstraktın farmakokinetik özelliklerini yansıtmadığı gösterilmiştir (47).

Biber ve Koch (48) sıçanlarda EGb 761'in oral dozu sonrasında bilobalid ile birlikte ginkgolid A ve B'nin farmakokinetiğini incelemişlerdir. Çalışmada tek doz olarak 30, 55 ve 100 mg/kg şeklinde uygulanmışlar ve nihai plazma seviyeleri gaz kromatografisi/kütle spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür. Uygulanan 30 mg/kg doz için plazma pik konsantrasyonları sırasıyla, ginkgolid A, B ve bilobalid için 68, 40 ve 159 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bileşenlerden her biri için doğrusal bir doz-tepki ilişkisi gözlenmiştir. Bu maksimum konsantrasyonlara 0.5 ile 1 saat arasında ulaşılmış ve ginkgolid A için yarılanma ömrü 1.7 saat, ginkgolid B için 2 saat ve bilobalid için 2.2 saat bulunmuştur (48).

Kleijnen ve Knipschild (49), insanlara oral yoldan uygulanan EGb 761'e ilişkin yayımlanmamış klinik çalışma verilerini rapor haline getirmiştir. Bu verilere göre 80 mg'lık bir EGb 761 dozunun ardından, ginkgolid A ve B'nin biyoyararlanım düzeyi en az %80 iken ginkgolid C'nin biyoyararlanımının göz ardı edilebilir olduğu gösterilmiştir. Ginkgolid A ve B'nin yarılanma ömrü ise sırasıyla 4 ve 6 saat bulunmuştur. EGb 761'e ilişkin 120 mg doz uygulanması sonrasında bilobalid biyoyararlanımı %70 ve yarılanma ömrü ise 3 saat olarak tespit edilmiştir. Ginkgolid A'nın yaklaşık %70'i, ginkgolid B'nin %50'si ve bilobalidin %30'u idrar yoluyla değişmeden atılmıştır (49). Bu bulguları destekleyen diğer bir çalışmada ginkgolid A, B ve bilobalid için sırasıyla biyoyararlanım %80, %88 ve %79 olarak belirlendi. Oral kullanım sonrasında verilen dozun büyük bir miktarı (ginkgolid A için %72.3, ginkgolid B için %41.4 ve bilobalid için %31.2) idrar ile değişmeden uzaklaştırılmıştır (50).

EGb 761'in farmakokinetik değerlendirmesi, birçok aktif madde içermesi nedeniyle karmaşık görünmektedir. EGb 761'in çeşitli bileşenleri arasında aditif, antagonistik veya sinerjistik etkileşimler muhtemelen mevcuttur. Bugüne kadar, çeşitli uygulama yolları sonrasında tüm bileşenlerin sistematik bir farmakokinetik değerlendirme süreci devam etmektedir (42).

4.1.2. EGb 761'in Merkezi Sinir Sistemine Etkileri

4.1.2.1. EGb 761'in Antioksidan Etkileri

Normal metabolizmada oksidan yan ürünler sürekli olarak mitokondrilerce üretilmektedir. Bu reaktif oksijen ürünleri DNA, protein ve lipidlerin oksidatif hasarına neden olmaktadır. Oksidatif stres kaynaklı nöronal hücre ölümü iskemi, travmatik beyin hasarı, Alzheimer ve Parkinson hastalığında bulunmaktadır. Çok sayıda çalışma, EGb 761'in oksidatif strese karşı etkili koruma sağlayabilen çok işlevli bir antioksidan bileşik olduğunu göstermiştir. Oyama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EGb 761'in hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif stres altındaki nöronal hücrelerin canlılığını artırdığı tespit edilmiştir (51). Maitra ve arkadaşları, EGb 761'in peroksil radikallerini (lipid peroksidasyonunda yer alan en önemli reaktif ürünler) temizleyebilme kapasitesini araştıran bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu etki hidrofilik ve hidrofobik ortamlarda lipozomlar ve insan düşük yoğunluklu lipoproteinlerinde ölçülmüştür. EGb 761 araştırılan sistemlerin hepsinde peroksil radikal temizleme aktivitesi bakımından oksidatif hasara karşı koruyucu bir etki göstermiştir (52). Bu bulgular göz önüne alındığında, EGb 761'in güçlü bir serbest radikal temizleyici özelliklere sahip olduğu ve oksidatif strese karşı koruma sağladığı kanaatine varılmıştır. EGb 761'in terapötik potansiyeli kısmen bu antioksidan etkiden kaynaklanmaktadır.

4.1.2.2. EGb 761'in Serebral Kan Akımı ve Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Serebral kan perfüzyonundaki azalma beyne oksijen ve besin sunumunda azalma ile sonuçlanır. Birçok çalışma grubu hipoksi/iskemi indüklenmesinden sonra EGb 761 tedavisinin hücre metabolizmasını değiştirdiği ve serebral kan akımını artırdığını göstermiştir (53,54). Bununla birlikte çok az çalışma intakt beyinde EGb 761'in serebral kan akımı ve metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Krieglstein ve arkadaşları, intakt sıçan beyinde tek doz EGb 761'in (130 mg/kg, i.v.) serebral kan akımı ve serebral glukoz kullanımı üzerine etkilerini incelemiş ve EGb 761'in araştırılan beyin bölgelerinin büyük çoğunluğunda %50-100 oranında serebral kan akımını artırdığı, kan glukoz değerini artırırken lokal serebral glukoz kullanımını değiştirmedeği tespit edilmiştir (55).

4.1.2.3. EGb 761'in Nöronal İleti ve Nörotransmitter Salınımı Üzerindeki Etkileri

İntakt hayvanlarda EGb 761'in nöronal ileti üzerindeki etkilerini araştıran az sayıda çalışma olmasına rağmen, bu araştırmalarda EGb 761'in serotonerjik, dopaminerjik, adrenerjik ve kolinerjik sistemleri de içeren bir takım nörotransmitter yolağını etkilediği gösterilmiştir. EGb 761 serebral yaşlanma üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere 1994 yılında Huguet yaşlı sıçanların serebral korteks membranlarında bulunan 5-HT_{1A} reseptör bağlanma bölge sayısındaki azalmada EGb 761'in etkilerini araştırmıştır. Genç ve yaşlı sıçanlara 21 gün boyunca günde 5 mg/kg i.p. EGb 761 uygulanmış ve aynı zamanda 5-HT_{1A} reseptör bağlanma bölgelerinin maksimum sayısı (B_{max}) ve bağlanma afinitesi (K_d) ölçülmüştür. Genç sıçanlarda ölçülen parametrelerin her ikisinde de EGb 761'in bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte yaşlı sıçanlarda, EGb 761 ile tedavinin yaşa bağlı 5-HT_{1A} reseptörlerindeki azalmayı tersine çevirdiği tespit edilmiştir (56).

4.1.2.4. EGb 761'in Bilişsel Fonksiyon Üzerindeki Etkileri

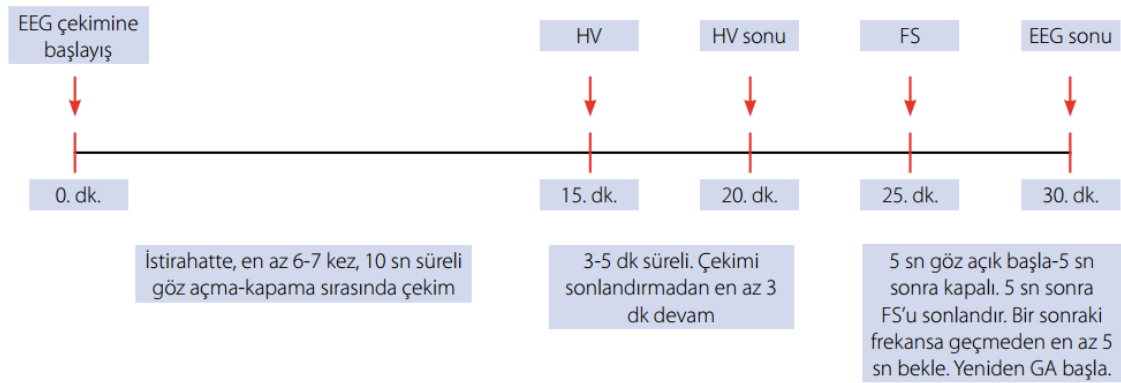
Nootropik ya da “akıllı ilaçlar” olarak adlandırılan bilinç artırıcı ilaçlar dikkat ile ilgili yetenekleri kolaylaştırma, bilginin kazanılması, pekiştirilmesi ve geri çağırılmasında önemli etkilere sahiptir (57). *Ginkgo biloba* ekstraktı sağlıklı gıda depoları ve süpermarketlerde yer alarak “akıllı ilaç” statüsüne erken dönemlerde ulaşmayı başarmıştır. Bununla birlikte EGb 761'in sağlıklı insanlarda ve hayvanlarda bilişsel fonksiyon artırıcı özelliklere sahip olduğuna dair kanıtlar tartışmalı ve yetersiz görülmektedir. Şu ana kadar elde edilen kanıtların çoğu anekdot şeklinde raporlardan oluşmaktadır. Sistematik ve iyi tasarlanmış çalışmalar az sayıda yapılmıştır (42). Wirth ve arkadaşlarının (58) yaptıkları bir çalışmada, sıçanlarda kronik ve akut EGb 761 tedavisinin koku tanıma üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Koku tanıma testi, yeni ve tanıdık kokulara karşı sıçanların doğal olarak yaptığı araştırma davranışı üzerine dayanmaktadır. Genç sıçanlarda EGb 761'in kronik (günlük 60 mg/kg i.p.) ve akut (60 veya 120 mg/kg i.p.) enjeksiyonları olfaktör tanımayı güçlendirmiştir.

4.2. Elektroensefalogram (EEG)

Klinik uygulamalarda yaygın ve etkin bir şekilde kullanılan EEG ilk kez 1929 yılında Hans Berger tarafından kafa derisine yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilmiştir.

Yıllar içerisinde teknik gelişmeler ile birlikte mikrovolt düzeyindeki çok düşük amplitüdlü dalgaların amplifikasyonu ve filtrelenmesine yönelik aşamalar katedilmiştir. Önceden kağıt çıktıya alınan EEG, günümüzde dijital bir şekilde sunularak trasenin daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve artefaktların uzaklaştırılması şeklinde birçok avantajın gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır (59). EEG'nin bilgi aktarma özelliğini, zamansal yönden kayıt süresi ve alansal yönden ise kafa derisine yerleştirilen elektrotların biyoelektriksel aktiviteyi kaydettiği dar bir alan sınırlamaktadır. Günümüzde zamansal kısıtlamalar; video-monitorizasyon sistemleri, telemetrik kayıtlar ve uyku EEG tetkikleri sayesinde, alansal kısıtlamalar ise; kafatası üzerine elektrod yerleştirme sistemlerindeki değişimler ve gelişmeler, kafa içi (nazofarengeal, sfenoidal, foramen ovale veya kortikal) elektrod uygulamaları ile büyük ölçüde giderilmeye çalışılmaktadır (60).

EEG standartları: Uluslararası 10-20 sistemine göre, en az 21 elektrot kafa üzerine simetrik olarak yerleştirilir ve çekim süresi en az 30 dakikadır. Analog EEG cihazlarında çekim en az 16 kanallıdır ve çekimlerde longitudinal, transvers ve referans montajlar bulunmaktadır. Her bir montaj ile en az 2 dakika çekim yapılır ve çocuklarda elektrot sayısı azaltılarak en az 9 elektrot ile çekim yapılmaktadır (Fp1, Fp2, C3, Cz, C4, T3, T4, O1, O2). Kullanımı gittikçe yaygınlaşan bilgisayarlı EEG'lerde bir montaj istenildiğinde farklı bir montaja çevrilebilmektedir. Aktivasyon yöntemleri arasında göz açma-kapama, hiperventilasyon (HV) ve fotik stimülasyon (FS) yer almaktadır (Şekil 1). Hiperventilasyon en az 3 dakika yapılır ve hiperventilasyon sonrası en az 2 dakika çekime devam edilir. Fotik stimülasyon, hiperventilasyon sırasında veya sonrasında ilk 3 dakika içinde uygulanmaz (61).

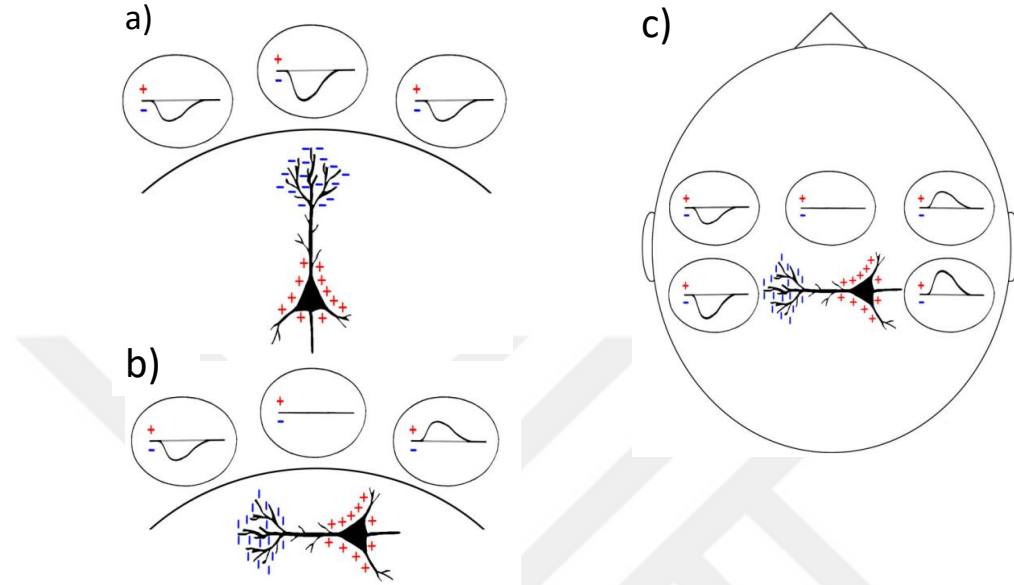


Şekil 1. Aktivasyon yöntemleri ile birlikte rutin EEG çekim şeması (Epilepsi tedavi yöntemi klavuzu'ndan, 61)

4.2.1. EEG'nin Nörofizyolojik Temelleri

EEG sinyalinin primer kaynağı kortikal nöron topluluğunun (kortikal kolonlar şeklinde organize olan piramidal hücreler) senkronize sinaptik aktivitesinden oluşmaktadır. Postsinaptik nöronların eksitasyonu, nöron boyunca başka yerlerden daha negatif dendrit alanında ekstrasellüler bir voltaj oluşturmaktadır. Bu bölge dipol (pozitif yüklü bir bölgenin az bir mesafeyle negatif yüklü bir bölgeden ayrılması) olarak adlandırılmaktadır. Dipolde negatif yüklü bölge giriş (sink), pozitif yüklü bölge kaynak (source) kısmını oluşturmaktadır (62). Elektrotlar yakınlarındaki pozitif ve negatif yüklerin toplamını saptamaktadır. Bu durumda elektrot dipolün kaynak ve giriş kısmına eşit uzaklıkta bulunuyorsa, elektrot nötr bir sinyal ölçer. Böylece bir elektrot sadece bir dipolün pozitif ya da negatif son bölgesine yakın bir şekilde bulunduğu dipolleri saptayabilmektedir. Bu, EEG ile dipollerin iki büyük tipinin ölçülebilir olduğu anlamına gelmektedir; yüzeye dik olarak yönlendirilmiş teğetsel dipoller (Şekil 2a) ve kafa derisi yüzeyine paralel yönlendirilmiş radyal dipollerdir (Şekil 2b,c). Dipoller negatif ve pozitif bölgeye sahip olduklarından kafa derisinin farklı bölgelerinde pozitif ve negatif sapma üretmektedir (Şekil 2c) (63,64). Kafa derisinde ölçülen sinyalin polaritesi ayrıca dipolün özel oryantasyonuna dayanmaktadır (Şekil 3). Apikal bir dendritte bir eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) dendritik bir sinapta meydana geldiğinde, depolarizasyon akımı nöron içine doğru olduğundan lokal ekstrasellüler sıvı intrasellüler sıvıya göre daha negatif olmaktadır. Bu akım dağınık olsa da lokal ve ekstrasellüler pozitiflik oluşturan nöron boyunca akmaktadır. Kafatasına dik doğrultuda yerleşen piramidal nöron dendritleri ve böylece ekstrasellüler akışa ilişkin lokal negativite kafa derisine yakındır. Bundan dolayı kafa derisine yerleştirilen elektrot negatif bir sapma ölçmektedir. Ölçülen sinyal intrasellüler sıvıdan ziyade ekstrasellüler sıvının yükünü yansıtmaktadır. Çünkü kafatasına doğru iletim, iyonların hareketine dayanmaktadır ve böylece nöron içindeki akımı yansıtmamaktadır. Eğer EPSP, dendritik bölgeden ziyade hücre gövdesine yakın bir sinapsa ulaşırsa, pozitiflik kafa derisine yakın olacak ve kafa derisine yerleştirilen elektrot voltajda pozitif bir sapma kaydedecektir. Benzer bir şekilde, sinaptik bölgeyi hiperpolarize eden, hücre gövdesine yakın inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) negatif bir voltaj üretirken, hücre gövdesinden dendrite daha yakın IPSP pozitif bir voltaj üretmektedir. EPSP ve IPSP, pozitifliğin kafa derisine negatiflikten daha yakın olması ya da tam tersindeki duruma göre EEG sinyalinde negatif ve pozitif

voltajın her ikisini de üretmektedir. EEG'nin altında yatan senkron aktivitenin talamokortikal ve kortikokortikal bağlantıların bir kombinasyonu sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (65).

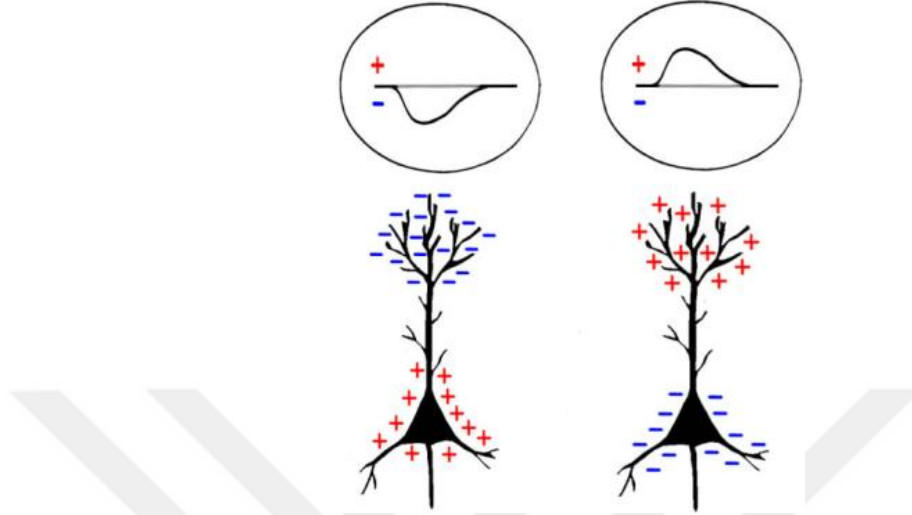


Şekil 2. Radyal ve teğetsel dipol ölçümü. A: Radyal dipoller kabaca bir yönde sapma oluşturur, b ve c: Teğetsel dipoller her iki yönde sapma oluşturur (Jackson'dan, 65).

4.2.2. Epilepside EEG'nin Kullanımı

EEG epilepsi tanısı, tedavinin yönlendirilmesi ve diğer paroksizmal olayların ayırıcı tanısında en iyi yöntem olarak önemini korumaktadır. Hastada epilepsi var mı, varsa epilepsi türü nedir gibi soruların yanıtlanmasına yardımcı olur. Fokal, lateralize ve jeneralize gibi epileptiform deşarjlar nöbet ve epilepsi sendromu hakkında bilgi vermektedir. EEG'de epileptiform deşarjların görülmesi mutlaka epilepsi olmayacağı gibi normal bir EEG de epilepsi tanısını dışlamamaktadır. Epileptik hastaların bir kısmında EEG'deki elektriksel anormallikler nöbetler arasında (interiktal dönem) ortaya çıkarken diğer kısmında ise sürekli normal interiktal EEG bulgusu görülmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar, epileptiform deşarjlar ve nöbet yatkınlığı arasında özel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Epileptik olmayan hastaların yalnızca yaklaşık %2'sinde epileptiform deşarjlar görülürken, epileptik hastalarda bu oran %90 olmaktadır. Yaklaşık 20 dakika süreli hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerinin uygulandığı ilk rutin EEG tetkikinde epilepsi hastalarının yaklaşık %50'sinde,

tekrarlanan tetkiklerde %80-85’inde, uyku aktivasyonu uygulamasında ise %90-95’inde epilepsiye özgü patolojik aktiviteler saptanabilmektedir (59).



Şekil 3. Kafa derisinde ölçülen sinyalin polaritesi. Ölçülen EEG, aktivitenin inhibitör ya da eksitator olduğunu belirlemez. Soldaki nöron, hücre gövdesi yakınından ekstrasellüler pozitiflik üreten IPSP ve apikal dendrit bölgesinden ekstrasellüler negatiflik üreten EPSP almaktadır. Bu sinyallerin her ikisi EEG’de negatif bir sapma olarak ölçülmektedir. Sağdaki nöron hücre gövdesi yakınından EPSP, apikal dendritlerden IPSP almaktadır. Bu sinyallerin her ikisi EEG’de pozitif bir sapma olarak ölçülmektedir (Jackson’dan, 65).

Farklı epilepsi tiplerinin tanı ve sınıflandırmasında epilepsi ile ilişkili epileptiform aktivite deşarjlarının fokal veya jeneralize oluşu ve morfolojik özellikleri oldukça önemlidir. EEG’de görülen epileptiform deşarjlar; diken (spike), keskin dalga (sharp), diken-yavaş dalga (spike and wave), keskin-yavaş dalga (sharp and wave), çoklu diken-yavaş dalga (polyspike and wave) şeklinde sıralanmaktadır (60).

Diken (spike) aktivitesi: 20-70 milisaniye süreli, 14-50 Hz frekanslı aktivitedir. Genellikle arkasında yavaş dalga aktivitesi ile birlikte görülür (diken-yavaş dalga).

Keskin dalga (sharp) aktivitesi: 70-200 milisaniye süreli, 5-14 Hz frekanslı aktivitedir. Genellikle arkasında yavaş dalga aktivitesi görülür (keskin-yavaş dalga).

Çoklu diken aktivitesi (polyspike): iki veya daha fazla diken aktivitesinden oluşur ve takiben yavaş dalga aktivitesi görülür (60).

4.3. Epilepsi

Epilepsi, epileptik nöbetler olarak adlandırılan, normal beyin fonksiyonunun tekrarlayan ve öngörülemez kesintisiyle karakterize bir beyin hastalığıdır. Aslında epilepsi, çeşitli nedenlerden dolayı ortaya çıkan beyin fonksiyon bozukluğunu yansıtan hastalıkların bir çeşidi olduğundan bütünüyle tek bir hastalık değildir (3).

Epileptik nöbet ve epilepsiye ilişkin daha önceki tanımlar, Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği'nin (ILAE 2001) İktal Semiyoloji İçin Betimleyici Terminoloji Sözlüğü (66) ile daha da öncesinde 1991'de yayımlanan ve çok sayıda atıf alan epidemiyolojik bir derlemede bulunmaktadır (67). 2005 yılında, ILAE çalışma grubu tarafından mevcut tanımların yerini alacak şekilde revizyon yapılarak epileptik nöbet ve epilepsinin kavramsal tanımlaması ortaya konulmuştur (Tablo 1) (3).

Tablo 1. Epileptik nöbet ve epilepsinin kavramsal tanımı (Fisher'den, 3)

Epileptik Nöbet Tanımının Bileşenleri	
Epileptik nöbet	Beyindeki anormal aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici işaretler ve/veya semptomlardır.
Epilepsi	Beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluktur ve bu durum nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlara neden olur. Epilepsinin bu tanımı, en az bir epileptik nöbet oluşumunu gerektirmektedir.

Nöbet kelimesi, Yunanca *seizure* kelimesinden köken alır ve *kavramak, yakalamak, tutmak* anlamına gelir. Modern popüler terminoloji *nöbet* kelimesini, ani ve şiddetli bir olayı tanımlamak içinde kullanmaktadır. Bazılarının da patolojik olmadığı birçok fiziksel veya psikolojik ani olayların hepsi birçok açıdan epileptik nöbetlere benzemektedir.

Bu farkı vurgulamak için genellikle *epileptik nöbet* olarak adlandırma yapılmaktadır. Epileptik nöbet, beyindeki anormal, aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici işaretler ve/veya semptomlardır (3, 68).

Farklı tanımlar bir epileptik nöbetin farklı özelliklerini vurgulamaktadır. Başlangıç ve bitiş şekli, klinik belirtiler ile anormal ve aşırı senkron nöral aktivite bir epileptik nöbetin bileşenlerini oluşturmaktadır. Epileptik bir nöbet zamanla sınırlı, net bir başlangıç ve bitişle birlikte geçici bir durumdur. Epileptik bir nöbetin başlangıç ve bitiş

davranışsal olarak ya da EEG yöntemiyle belirlenebilir, fakat bu iki işlevsel kriter hiçbir zaman aynı ana denk gelmemektedir. Nöbetin sergilenmesi, beyindeki başlangıç bölgesine, yayılma şekline, beyin olgunluğuna, eşlik eden hastalık sürecine, uyku-uyanıklık döngüsüne, ilaçlara ve diğer çeşitli faktörlere dayanmaktadır (68).

Nöbetler duysal, motor ve otonom fonksiyonları, bilinci, duygu durumunu, hafıza, bilişsel ya da davranışları etkileyebilmektedir. Tüm nöbetler bu faktörlerin hepsini etkilemese de en az bir tanesini etkilemektedir. Bu bağlamda duysal belirtiler, somatoduysal, işitsel, görsel, koku, tat ve vestibüler duyular ile algı bozukluklarını kapsayan daha kompleks internal duyuları da içermektedir. Bu kompleks algı bozuklukları nöbetin *psikişik* belirtileri olarak adlandırılmaktadır (3, 68).

1870 yılında Hughlings Jackson, klasik bir epileptik nöbeti sinir dokusunun rastlantısal, aşırı ve düzensiz bir deşarjı şeklinde tanımlamıştır. Bu tanımın özelliğini pratikte görmek çok zordur, çünkü elektriksel deşarj testin ancak bazı durumlarında görülmektedir. Kronik nöbeti olan hastalar nöbetler arasında ve hatta nöbet sırasında normal bir EEG'ye sahip olabilmektedir. Buna rağmen bu tanım, böyle anormal elektriksel deşarjların ideal şartlar altında tespit edilebileceğini var saymaktadır. Epileptik bir nöbet tanımının özelliği olarak kontrol altına alınamayan bir elektriksel deşarj gerekliliğinin dahil edilmesi, böylesi bir elektriksel deşarjın olup olmadığının en iyi nasıl belirlendiğinden ayrı bir konudur (69). Epileptik nöbetin tanımını beyne atfetmeksizin yapmak işi daha da zorlaştırır. Örneğin trigeminal gangliyonda veya beşinci kranyal sinirde nöronların anormal bir şekilde senkronizasyonundan kaynaklanan trigeminal nevralji bir epileptik nöbet olarak düşünülmemelidir. Hiperaktif spinal refleksler, ön boynuz hücrelerinin aşırı deşarjına ve ekstremitenin tonik sertleşmesine neden olmaz. Serebral korteks, epileptik nöbetlerin oluşmasında birincil unsurdur, fakat tek değildir. Bazı durumlarda epileptik nöbetler talamokortikal interaktif sistemlerden ya da beyin sapından köken alabilir (3, 69).

2005 yılında kavramsal olarak epilepsi, beyin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize edilen bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, genellikle 24 saatten uzun aralıklarla olmak üzere tekrarlayan, en az iki tetiklenmemiş epileptik nöbet ile şekillenen klinik bir duruma uymaktadır. Yirmi dört saat içinde yaşanan nöbetlerin tek nöbet olarak kabul edildiği ve tekrarlayıcı olması için bu süreden uzun

aralıklarla en az iki nöbetin oluşması gerektiği ve epilepsideki nöbetlerin uyarıcı bir nedenden oluşmaması dikkat edilmesi gereken konular arasındadır. İki ayrı tetiklenmemiş nöbet kriterini karşılamayan özel durumlar için, 2014 yılında ILAE çalışma grubu epilepsi tanımında bir düzenlemeye giderek epilepsiyi aşağıdaki 3 şarttan en az birini içeren bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır (70):

1. 24 saatten uzun aralıklarla tekrarlayan en az iki tetiklenmemiş nöbetin (ya da refleks nöbetin) olması,
2. Bir tetiklenmemiş nöbet (veya refleks nöbet) ve gelecek 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülme olasılığının %60'dan fazla olması
3. Bir epilepsi sendromu tanısının olması.

Son ILAE resmi raporuna göre, yaşa bağlı epilepsi sendromu olan, ancak o sendrom için geçerli yaşı doldurmuş veya son 10 yıldır nöbetsiz olup, son 5 yıldır da antiepileptik ilaç (AEİ) kullanmayan hastalarda epilepsinin dindiğinin kabul edilmesi gerektiği önerilmiştir (70). Bu şekilde epilepsinin son güncel tanımı ILAE tarafından 2005 yılında kavramsal olarak, 2014 yılında da işlevsel olarak yapılmıştır.

4.3.1. Epilepsiye Tarihsel Bakış

Epilepsi tarihi insanlığın var oluş sürecine kadar dayanmaktadır. En sık görülen ciddi beyin hastalıklarından biri olan epilepsi antik dönemlerde uzun yıllar ruhlarla ve doğa üstü güçlerle ilişkilendirilerek ön yargı ve hurafelerin de bulunduğu kutsal bir hastalık olarak adlandırılıyordu (71). Nöbetlerin kötü ruhlardan kaynaklandığı ve farklı ruhların farklı nöbet tiplerini oluşturduğunu düşünen üç bin yıl önceki insanlar farklı nöbet tiplerini ayırt etmişlerdir. Epileptik hastaların Tanrının gazabına uğramış kişiler olduğu düşünülürdü. Epilepsinin ilk yazılı tanımlaması eski Mezopotamya, Babil, Asur ve Mısır tabletlerinde yer almaktadır. M.Ö. 400 yıllarında Mezopotamya'da epilepsi "düşen hastalığı" olarak tanımlanmıştır (72).

Epilepsi terimi Yunanca aniden yakalanmak ya da aniden kendini kaybetmek anlamlarına gelen "epilambanein" kelimesinden türemiştir. Hipokratın "Kutsal Hastalık Üzerine" adlı kitabı (M.Ö. 400) epilepsiyle ilgili yazılan ilk kitaptır ve "Mal Caduque" olarak adlandırdığı epilepsinin kutsal bir hastalık olmadığını, diğer hastalıklara benzer olduğunu ve merkezinin beyinde yer aldığını açıklamıştır. Hipokrat çeşitli nöbet tiplerinden bahsetmiş ve hatta patoloji örneklerine göre beynin epileptojen lezyonlarına

bile değinmiştir. Yaklaşık 500 yıl sonra Galen epilepsiyi tanımlamak adına önemli bir hipotez ortaya atmıştır. Epilepsinin beyinden kaynaklandığını ya da belirli bir nedeninin olmadığını iddia etmiş ve nöbet öncesinde hissedilen “aura” yı tanımlanmıştır (73). Orta çağ döneminde ise epilepsinin bulaşıcı olduğu, hastaların kötü ruhlara sahip olduğu ve hastalığın Tanrısal bir yönünün bulunduğu dair eski inanışlar tekrar popüler hale gelmiştir. Tedavi yöntemi olarak sihir, büyü, cin çıkarma gibi dini yöntemler uygulanmıştır (74).

Epilepsi cerrahisinde ilk teknikler Sabuncuoğlu tarafından tanımlanmıştır. Johann Weyer 1563'te epilepsi, histeri, paranoya ve toksik psikozları Basel'de yayınladığı "De Praestiquis Daemon" adlı kitabında, Thomas Willis ise 1684 yılında "Devils Handwork" adlı eserinde epilepsiyi tanımlamıştır. 17. yüzyılda Robert Boyle serebral oksijen azlığı nedeniyle epileptik nöbetlerin ortaya çıktığını keşfetmiştir. Tissot ilk defa 1170 yılında grand mal ve petit mal nöbetlerin ayrımını yapmıştır. 1857 yılında elektrofizyolojinin gelişmesiyle birlikte epilepsi tedavisine yönelik önemli adımlar atılmış ve menstrual dönemle ilişkili nöbetlerde bromür kullanılmıştır. Epilepsinin ilk bilimsel ve günümüzde de geçerli olan tanımlaması 1889 yılında Jackson tarafından “Epilepsi, beyin gri maddesinde ani, tahmin edilemeyen, hızlı lokal deşarjlar sonucu oluşur” şeklinde yapılmıştır. Gowers 1901'de epilepsinin etiyolojik ve patofizyolojik açıdan daha detaylı tanımını yapmıştır (73). Temporal lob epilepsisinin 1949 yılındaki keşfi Papez halkası, limbik sistem ve mental hastalıkların özellikle temporal lobdaki epileptik bozukluklarla bağlantılı olabileceği düşüncesine öncülük etmiştir. Son yüz yılda beyin, sinir sistemi ve epilepsi hakkında bilgi düzeyi hızla artarken tanı ve tedavi yöntemleri de hızla gelişmeye başlamıştır. İlk antiepileptik ilaç olan fenobarbital 1912 yılında üretilmiş ve halen epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılmakta olan difenilhidantoin 1938 yılında kullanıma sunulmuş ve tedaviye girmiş ikinci antiepileptik ilaçtır (75).

4.3.2. Nöbet Tipleri ve Epilepsinin Sınıflandırılması

Sınıflandırma hastanın nöbet tipini, o kişide olabilecek diğer nöbet tiplerini, nöbetlerin potansiyel tetikleyicileri ile prognozunu anlamada ve antiepileptik tedavi seçiminde bir çerçeve sağlamaktadır. Aynı zamanda epilepsiye eşlik eden öğrenme güçlüğü, zihinsel engellilik ve otizm gibi psikiyatrik durumlar ve epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP) gibi mortalite riski taşıyan hastalıkları da içermektedir.

Nöbet tipi ve epilepsilerin sınıflandırılmasında, epilepsinin etiyolojisini araştıran diğer çalışmalarla birlikte EEG ve nöro-görüntüleme gibi araştırma sonuçlarının her ikisi birden göz önünde bulundurulmalıdır (76).

Sınıflandırma 1981’de ILAE’nin *Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması* ve 1989’da *Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması*’nın benimsenmesiyle tüm dünyada kabul görmüş ve standart hale gelmiştir (77; 78). 2017 yılında ILAE Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu tarafından yapılan son sınıflandırma, *Nöbet Tiplerinin Sınıflandırılması ve Epilepsilerin Sınıflandırılması* başlığı ile yeniden yapılandırılarak yayımlanmıştır (68, 76).

4.3.2.1. Nöbet Tiplerinin Sınıflandırılması

Nöbet tiplerinin tanımları Hipokrat zamanına kadar dayanmaktadır. Gastaut 1964’te modern bir sınıflandırma geliştirmiştir (79). Nöbetlerin sınıflandırılması için çeşitli temel yapılar daima düşünülmüştür. Sınıflandırmalar temporal, frontal, paryetal, oksipital, diensefalik ya da beyin sapı nöbetlerine göre yapılmıştır. Modern araştırmalar, patofizyolojik mekanizmalar hakkındaki görüşleri değiştirmiş ve epilepsiyi sadece lokal beyin anomalilerinin bir semptomu olarak değil, bir ağ hastalığı olarak göstermiştir. Nöbet ağları konusundaki anlayış hızla gelişmekle birlikte, nöbete ilişkin sınıflandırmanın temelini oluşturmak için henüz yeterli değildir. 1981’de Dreifuss ve Penry önderliğindeki ILAE Komisyonu, parsiyel ve jeneralize başlangıçlı, basit ve kompleks parsiyel ve çeşitli özel jeneralize nöbet tiplerini sınıflandırmak için yüzlerce video-elektroensefalografi (vEEG) kayıtlarını değerlendirmiştir (77). Tablo 2’de 1981 yılında yapılan nöbet sınıflandırılması gösterilmiştir. Bu sınıflandırma, ILAE tarafından nöbetlerin ve epilepsinin terminoloji ve sınıflandırmadaki revizyonlarıyla ve diğer otoriteler tarafından öngörülen modifikasyonlar ve eleştirilerle birlikte günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

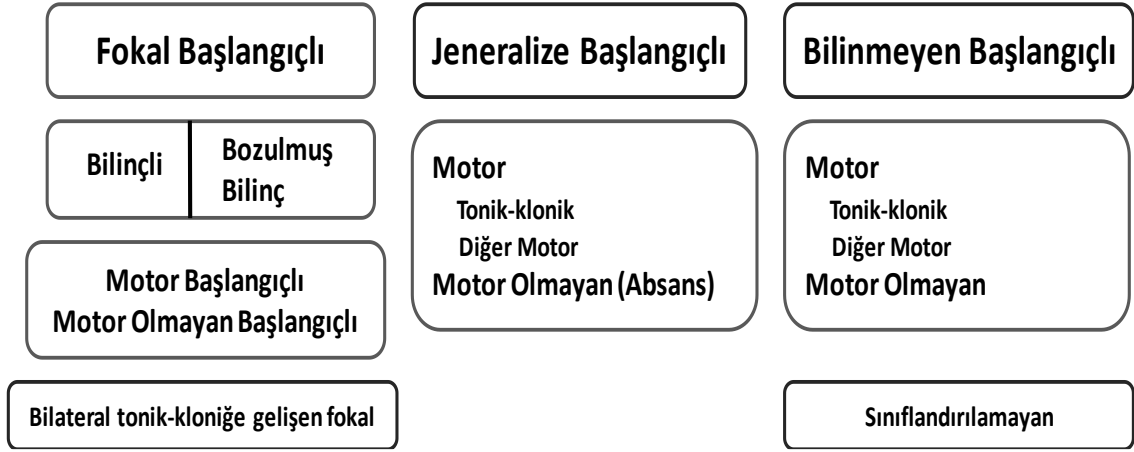
Sınıflandırmanın son versiyonu yeniden yapılandırılarak 2017 yılında ILAE tarafından yayımlanmıştır (68). 2017 sınıflandırması, gözlenen davranışları yansıtan klasik bir sınıflandırma tipi yerine, klinik uygulamaya dayanan ve nöbet tiplerini sınıflandırmak için ilave verilerin kullanılmasına izin veren yorumlayıcı bir nitelikte hazırlanmıştır.

Tablo 2. ILAE 1981 nöbetlerin sınıflandırılması (77)

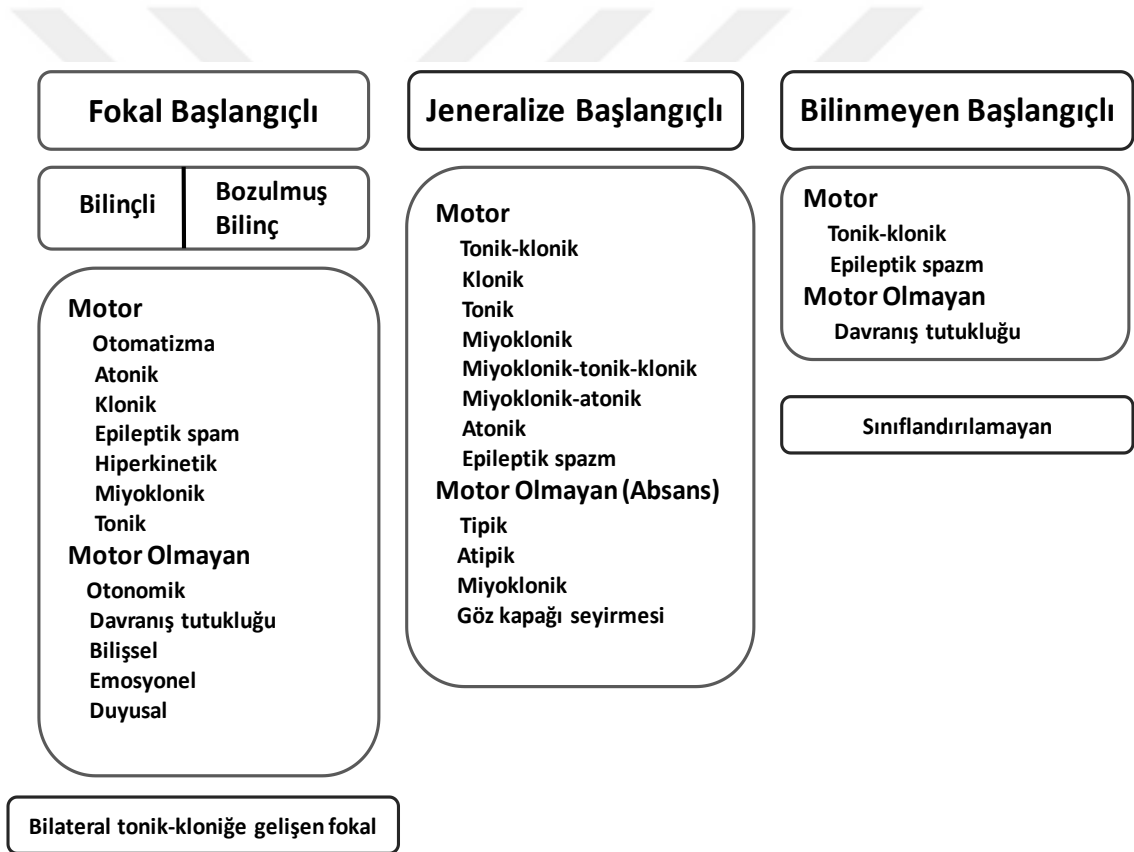
I. PARSIYEL (FOKAL, LOKAL) NÖBETLER
A. Basit Parsiyel Nöbetler
1. Motor semptomlu
2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu
3. Otonomik semptomlar veya işaretler
4. Psişik semptomlu
B. Kompleks Parsiyel Nöbetler
1. Başlangıcında bilinç bozukluğu olan
2. Basit parsiyel nöbet sonrasında bilinç bozukluğu olan
C. Sekonder Jeneralize Nöbetlere Gelişen Parsiyel Nöbetler
1. Jeneralize nöbetlere gelişen basit parsiyel nöbetler
2. Jeneralize nöbetlere gelişen kompleks parsiyel nöbetler
3. Basit parsiyel nöbetler şeklinde başlayıp kompleks parsiyel nöbetlere gelişen ve ardından jeneralize nöbetler görülen
II. JENERALİZE NÖBETLER
A. Absans Nöbetler
1. Sadece bilinç bozukluğu ile giden
2. Hafif klonik komponentli
3. Atonik komponentli
4. Tonik komponentli
5. Otomatizmi
B. Miyoklonik Nöbetler
C. Klonik Nöbetler
D. Tonik Nöbetler
E. Tonik-Klonik Nöbetler
F. Atonik Nöbetler
III. SINIFLANDIRILMAYAN EPİLEPTİK NÖBETLER

ILAE 2017 nöbet tiplerinin sınıflandırılmasında, istenen ayrıntı derecesine bağlı olarak temel ve genişletilmiş versiyonlar birlikte sunulmaktadır. Şekil 4’de temel sınıflandırma gösterilmektedir. Genişletilmiş sınıflandırma, temel sınıflandırma çerçevesinde oluşturulan nöbet isimlerinin bir başka şeklini sunmaktadır (Şekil 5).

Nöbetler ilk önce başlangıç tipine göre kategorize edilmiştir. Fokal-başlangıçlı nöbetler, subkortikal yapılardan da köken alabilen, bir hemisferde sınırlı nöral ağlardan kaynaklanmaktadır. Bunlar farklı bölgelerde lokalize olabilmekte ya da daha geniş bir alana yayılabilmektedir. Jeneralize-başlangıçlı nöbetler, tek bir noktadan köken alan ve hızlı bir şekilde bilateral olarak yayılan nöral ağlardan kaynaklanmaktadır. Bilinmeyen-başlangıçlı nöbetler, belirli tanımlayıcı motor (örn., tonik-klonik) ya da motor olmayan (örn., davranış tutukluğu) özellikler göstermektedir. Daha fazla bilgi ya da gelecekte gözlemlenecek farklı nöbetlerle bilinmeyen-başlangıçlı nöbetleri, fokal ya da jeneralize-başlangıçlı nöbet kategorilerinde yeniden sınıflandırmak mümkün olabilecektir (80).



Şekil 4. ILAE 2017 nöbet tiplerinin temel sınıflandırılması (Fisher'den, 68)



Şekil 5. ILAE 2017 nöbet tiplerinin genişletilmiş sınıflandırılması (Fisher'den, 68)

Fokal nöbet sınıflandırmasının bir sonraki adımı bilinç düzeyine göre değişmektedir. Bilinç, işlevsel olarak benlik ve çevre bilgisi olarak tanımlanmaktadır. Fokal bir nöbet, bilinçli fokal (1981 terimine karşılık *basit parsiyel nöbet*) ya da nöbetin

herhangi bir kısmında bilinç bozulursa, bilinci bozulmuş fokal (1981 terimine karşılık *kompleks parsiyel nöbet*) nöbet olarak sınıflandırılmaktadır. Pratikte bilinçli fokal bir nöbet, nöbet geçiren bir kişinin daha sonradan tutulan bilincini doğrulama kabiliyetini ifade etmektedir. Ara sıra meydana gelen nöbetler, tutulan bilinç durumuna göre geçici epileptik amnezi oluşturabilir, fakat böyle nöbetlerin sınıflandırılması, gözlemciler tarafından son derece net bir dokümantasyona ihtiyaç duymaktadır (81).

Bilinç kaybı olan ya da olmayan nöbetlerde, ayrı bir klinik özellik olan yanıt verme durumu ya tamdır ya da bozulmuştur. Yanıt verme durumu, nöbetlerin önemli bir tanımlayıcı yönü olmasına rağmen, belirli nöbet tiplerini belirlemek için ILAE 2017 sınıflandırmasında kullanılmamıştır. Temel sınıflandırma, motor-başlangıçlı ya da motor olmayan-başlangıçlı (örneğin, duysal) olarak yapılmıştır (68).

Yayılan bir nöbet aktivitesine sahip bilateral tonik-klonik nöbete gelişen fokal nöbet tipi, yaygın ve önemli olmasından dolayı özel bir kategoride sınıflandırılmıştır. *Bilateral tonik-klonik nöbete gelişen fokal nöbet* ifadesi eski terimde *sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet* yerine geçmektedir. Yeni sınıflandırmada *bilateral* kelimesi nöbetlerin yayılma şeklini, *jeneralize* kelimesi de jeneralize başlangıçlı nöbetleri ifade etmek için kullanılmaktadır (68).

Jeneralize-başlangıçlı nöbetlerin sınıflandırılması, birkaç yeni nöbet tipinin ilavesiyle birlikte, 1981 sınıflandırmasına benzemektedir. Jeneralize-başlangıçlı nöbetler, motor ve motor olmayan (absans) nöbetler şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Bilinç düzeyi, jeneralize nöbetler için ayırıcı bir tanı olarak kullanılmamaktadır, çünkü jeneralize nöbetlerin büyük bir kısmı (hepsi olmasa da) bozulmuş bilinç ile ilişkilidir. Sınıflandırmanın jeneralize kısmında motor aktivite başlangıçtan itibaren bilateral olmalıdır, fakat temel sınıflandırmada motor aktivite tipinin belirtilmesine gerek yoktur. Motor aktivitenin bilateral başladığı durumlar asimetriktir, pratikte nöbetin fokal ya da jeneralize-başlangıçlı olup-olmadığını belirlemek zor olabilir. Absans nöbetler, aktivite ve bilincin ani bir kesintisi olarak tanımlanmaktadır. Absans nöbetler, daha genç yaş gruplarında ortaya çıkma eğilimi gösterir, ani bir başlangıca ve sonlanmaya sahip değildir ve genellikle bilinç bozukluğu olan fokal nöbetlerden daha az karmaşık otomatizma gösterirler, fakat bu farklılıklar mutlak değildir. Doğru sınıflandırma için EEG bilgisi

gerekmektedir. Fokal nöbetlerle birlikte fokal epileptiform aktivite, absans nöbetlerle birlikte bilateral, senkron diken-dalga deşarjları görülmektedir (68).

Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler, tonik-kloniği içeren motor, motor olmayan ya da sınıflandırılmayan şeklinde kategorize edilmektedir. Sınıflandırılmayan terimi, diğer kategorilere uymayan ya da yetersiz bilgi sunan nöbetleri içermektedir (68).

4.3.2.2. Epilepsilerin Sınıflandırılması

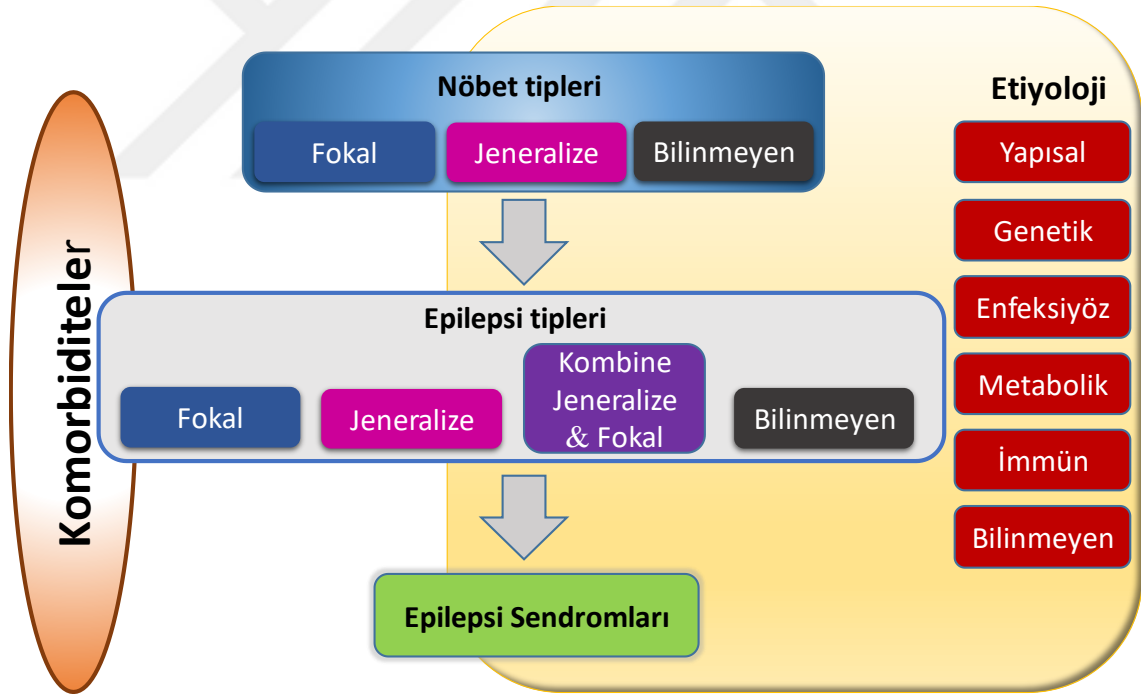
Epilepsilerin sınıflandırılmasını iyileştirmeye yönelik çalışmalar, 1909'da kurulduğu günden beri ILAE tarafından yapılmaktadır ve Henri Gastaut tarafından yeni sınıflandırma kavramlarının önerildiği 1960'lı yılların başlarında önem kazanmıştır (79,82). Sonraki yirmi yılda meydana gelen yoğun tartışmalar ve yeni bilginin elde edilmesi, 1985 ILAE *Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması* (83) başlıklı dökümanın hazırlanması ile sonuçlanmış ve kısa bir süre sonra 1989'da ILAE Genel Kurulu tarafından onaylanan bir versiyonu yayımlanmıştır (78). 1989 yılında yapılan sınıflandırma dünya çapında oldukça etkili olmuştur ve epilepsinin tedavi ve araştırması üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Tablo 3). 1989 ILAE sınıflandırmasındaki pek çok kavram günümüzde geçerliliğini koruyor olmasına rağmen, son birkaç on yıl boyunca epilepsili bireylerin tanı ve tedavi yaklaşımını temelden değiştiren bilimsel gelişmelerin de hesaba katıldığı bir revizyona ihtiyaç duyulmaktadır (76).

ILAE epilepsilerin sınıflandırılması, 1989'da tasdik edilen sınıflandırmadan sonra günümüze kadar gerçekleşen önemli bilimsel gelişmelerle, epilepsiler ve altında yatan mekanizmaların anlaşılmasındaki kazanımı yansıtacak şekilde sürekli güncellenmektedir. Klinisyenler için kritik bir öneme sahip epilepsi sınıflandırması gelişmelere açık, dinamik ve tüm dillere tercüme edilebilir nitelikte olmalıdır. Sınıflandırmanın temel amacı hastalığın teşhisi olmakla birlikte, epilepsinin araştırılması, antiepileptik tedavilerin geliştirilmesi ve dünya genelinde ortak bir dil olması yönünden de kritik bir öneme sahiptir.

Tablo 3. ILAE 1989 epilepsinin sınıflandırılması (78)

1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsi ve sendromlar
1.1. İdiyopatik (başlangıç yaşına bağlı) Santrot temporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsileri Primer okuma epilepsisi
1.2. Semptomatik Çocukluk çağı kronik progresif epilepsi parsiyalis kontinua (Kojewnikow Sendromu) Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar Temporal lob epilepsileri (amigdala-hipokampal, lateral temporal) Frontal lob epilepsileri Parietal lob epilepsileri Oksipital lob epilepsileri
1.3. Kriptojenik
2. Jeneralize epilepsi ve sendromlar
2.1. İdiyopatik (başlangıç yaşına bağlı) Benign neonatal ailevi konvülsiyonlar Benign neonatal konvülsiyonlar Bebeklik dönemi benign miyoklonik epilepsisi Çocukluk çağı absans epilepsi (piknolespi) Juvenil absans epilepsi Juvenil miyoklonik epilepsi Uyanıklıkta ortaya çıkan grand mal nöbeti olan epilepsiler Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
2.2. Kriptojenik veya semptomatik West Sendromu (İnfanıl spazm) Lennox-Gastaut Sendromu Miyoklonik astatik nöbetleri olan epilepsiler Miyoklonik absanslı epilepsiler
2.3. Semptomatik
2.3.1. Non-spesifik etiyoloji Erken miyoklonik ensefalopati Süpresyon börsleri olan erken infanıl epileptik ensefalopati Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
2.3.2. Spesifik sendromlar Spesifik bir hastalıkla komplike epileptik nöbetler
3. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar
3.1. Hem jeneralize hem fokal olan nöbetler Yenidoğan konvülsiyonları Bebeklik dönemi şiddetli miyoklonik epilepsi Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner Sendromu) Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler
3.2. Fokal veya jeneralize görünüşün belirgin olmadığı durumlar
4. Özel duruma bağlı sendromlar Febril konvülsiyonlar İzole nöbetler veya status epileptikus Akut toksik veya metabolik nedenlere bağlı nöbetler

ILAE 2017 epilepsilerin sınıflandırılması, uluslararası epilepsi topluluğunun çeşitli konsültasyonlar etrafında kapsamlı bir geribildirimini içeren ve 2013 yılında kamuoyuna sunulan taslak bir belgeden kaynaklanmaktadır. Bu sınıflandırma, 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Sınıflandırılmasına göre hastanın epileptik nöbetlere sahip olduğu varsayılan ve nöbet tipi ile başlayan üç ayrı kategori sunmaktadır. Nöbet tipinin teşhisinden sonra bir sonraki adım, fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, kombine jeneralize ve fokal epilepsi ve ayrıca bilinmeyen bir epilepsi grubu da dahil olmak üzere epilepsi tipinin teşhisidir. Özel bir sendromik teşhisin yapılabildiği epilepsi sendromu üçüncü kategoriyi oluşturmaktadır. Yeni sınıflandırma, önemli tedavi önerilerini kapsayan ve teşhisin her aşamasında düşünülmesi gereken etiyojolojiyi de içermektedir. Ayrıca gelişimsel ve epileptik ensefalopati gibi yeni terimler de sunmaktadır. Bu yeni sınıflandırmanın 21. yüzyılda epilepsi tedavi ve araştırmaların geliştirilmesine katkı sunacağı umulmaktadır. Şekil 6'da ILAE 2017 epilepsilerin sınıflandırılması gösterilmektedir (76).



Şekil 6. ILAE 2017 epilepsilerin sınıflandırılması (Scheffer'den, 76)

4.3.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi, hiçbir etnik fark, cinsiyet ve yaş sınırına bağımlı olmaksızın dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir. Dünya genelinde epilepsi ile yaşayan en az 65 milyon

insanın var olduğu bildirilmiştir (84). Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi yıllık insidansın 50/100.000, prevalansın ise 700/100.000 civarında olduğu bildirilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, ilgili oranlar için tahminler genellikle yüksektir. Bu nedenle, dünya genelinde epilepsi önemli bir halk sağlığı yükü getirmektedir (1). Yaşamın ilk yıllarında ve 60 yaş sonrası, epilepsi insidansı yüksek iken yetişkinlik döneminde daha düşük düzeydedir. Epilepsi, erişkinlerde beyin ve damar hastalıklarından sonra gelen ve çocukluk ve ergenlik döneminde en sık karşılaşılan nörolojik bir hastalıktır (85). Yaşam boyu prevalans oranları çok daha yüksektir. Yaşlı nüfusun (70 yaş ve üzeri) %2-5'i hayatlarının bir noktasında epileptik nöbetler geçirdiği tahmin edilmektedir, bu oran erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksektir. Epilepsi, serebral palsi ve otizm ya da öğrenme güçlüğü çeken kişiler gibi belirli popülasyonlarda daha yaygındır (86).

4.3.4. Epilepsinin Patofizyolojisi ve Epileptik Nöronların Elektrofizyolojik Özellikleri

Nöbet, nörolojik fonksiyonlarda klinik değişimlere yol açan (motor, duyuşal, otonomik, psikolojik) anormal nöronal ateşleme olarak tanımlanmaktadır. Bir nöbetin altında yatan elektriksel aktivite, birkaç kortikal ve subkortikal yapıdaki büyük nöronal ağlar içinde meydana gelen hücresel düzeydeki biyokimyasal sürecin net bir çıktısıdır. Bu aktivite, normal ve anormal beynin elektriksel aktivitesini ölçmede en önemli klinik araç olan EEG'ye yansımaktadır. Epilepsi, beynin içindeki anormal elektriksel aktiviteden doğan, tekrarlayan spontan nöbetlerin bir durumudur. Epilepsi tekil bir hastalık değil, klinik tablo, altta yatan nedenler ve patofizyoloji yönünden heterojendir (Tablo 4). Epilepsi sendromu, nöbet tipi, nöbet başlangıç yaşı, belirli bir antiepileptik ilaca olan cevap, karakteristik EEG bulguları, genetik ve doğal seyir gibi birlikte görülen bir dizi belirti ve semptomlar olarak adlandırılmaktadır (87).

Epileptogenez tekrarlayan, kendiliğinden oluşan nöbetler meydana getiren, normal bir nöronal ağın yapısal veya fizyolojik değişikliğe maruz kalarak aşırı uyarılmış bir ağa dönüşümü olarak tanımlanmaktadır. Epilepsili insanlarda nöbet oluşturan nörobiyolojik özellikler, bu yatkınlığı modüle eden faktörler, nöbetleri engelleme ya da yoğunlaştırma, nöbetlere verilen cevabı değiştiren faktörler ve daha fazlası epileptogenezin geniş içeriğini kapsamaktadır. Epileptogenezin mekanizması çok faktörlüdür; bazı mekanizmalar belirli şartlara özgü ve benzersiz iken bazıları birçoğu için ortaktır ve

epileptik sendromu oluşturmak üzere çevresel faktörlerle etkileşebilmektedir. En basit hücresel düzeyden, kompleks epileptik ağların neden olduğu tekrarlayan epileptik nöbetlere kadar gelişen süreçlerin altında yatan mekanizmalar epileptogenez kapsamında değerlendirilmektedir (88).

Tablo 4. Epilepsiye neden olan patofizyolojik süreçler (Stafstrom’dan, 87)

Beyin Fonksiyon Seviyesi	Hastalık	Patofizyolojik Mekanizma
Nöronal ağ	Serebral disgenezis, post-travmatik skar, Mezial temporal sklerozu	Değişen nöronal devreler; anormal eksitator bağlantıların oluşması
Nöron yapısı	Down sendromu, mental retardasyon ve nöbetlerle birlikte diğer sendromlar	Dendritler ve dendritik spinlerin anormal yapısı; nörondaki elektriksel akımın değişmesi
Nörotransmitter sentezi	Piridoksin (vitamin B6) bağımlılığı	Azalan GABA sentezi; B6, glutamik asit dekarboksilaz için kofaktör
İnhibitör nörotransmitter reseptörleri	Angelman sendromu, juvenil miyoklonik epilepsi	Anormal GABA reseptör alt tipleri
Eksitator nörotransmitter reseptörleri	Nonketotik hiperglisinemi	Fazla glisin NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar
Sinaps gelişimi	Neonatal nöbetler	Gelişimin erken dönemlerinde GABA’nın depolarize edici etkilerini içeren birkaç muhtemel mekanizma
İyon kanalları (kanalopatiler)	Benign ailevi neonatal konvülsiyonlar Dravet sendromu	Potasyum ve sodyum kanal mutasyonları

Hücresel düzeyde bir nöbetin iki belirgin özelliği nöronal aşırı uyarılabilirlik ve nöronal aşırı senkronizasyondur. Aşırı senkronizasyon, belirli bir alandaki nöronların birlikte ateşlemesi olarak tanımlanıyorken, aşırı uyarılabilirlik nöronal ateşleme için eşik değerin azaltılması olarak tanımlanmaktadır (89).

Parsiyel ve jeneralize nöbetlerin altında yatan mekanizmalar birbirinden farklı olmasına rağmen, herhangi bir nöbet aktivitesini, inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengenin bozulması olarak görmek faydalı olmaktadır. Bu dengesizlik, lokalize bir bölgeyi, birden fazla beyin bölgesini veya tüm beyni içerebilir ve sıklıkla artmış eksitasyon ve azalmış inhibisyonun bir kombinasyonudur (90).

Normal ve epileptik ateşlemede yer alan kanallar ve reseptörler Tablo 5’de gösterilmektedir. İyon kanallarının iki büyük tipi (voltaj-kapılı ve ligand-kapılı) inhibitör ve eksitator aktiviteden sorumludur. Voltaj-kapılı potasyum kanalları nöral eksitasyonu büyük ölçüde azaltıyorken, sodyum ve kalsiyum kanallarını içeren voltaj-kapılı kanallar, hücre membranını aksiyon potansiyeli eşik değerine doğru depolarize etmektedir.

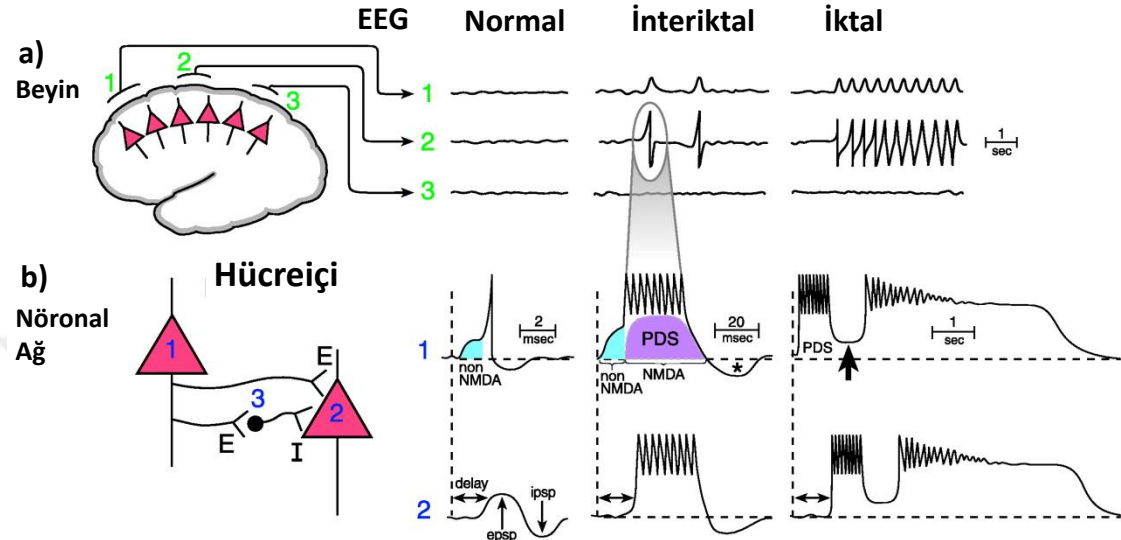
Tablo 5. Normal ve epileptik ateşlemede bulunan kanal ve reseptörlerin görevleri (Stafstrom’dan, 89)

Kanal ya da Reseptör	Normal Nöronal Fonksiyonu	Epilepsideki Olası Rolü
Voltaj-kapılı Na ⁺ kanalı	Eşik altı EPSP; aksiyon potansiyeli hızlı depolarizasyon	Tekrarlayan aksiyon potansiyeli ateşlemesi
Voltaj-kapılı K ⁺ kanalı	Aksiyon potansiyelinin inen fazı	Anormal aksiyon potansiyeli repolarizasyonu
Ca ²⁺ -bağımlı K ⁺ kanalı	After-hiperpolarizasyon; refraktör periyodu ayarlar	Tekrarlayan ateşlemeyi sınırlandırır
Voltaj-kapılı Ca ²⁺ kanalı	Transmitter salınır; dendritlerden hücre gövdesine depolarizasyon yükünü taşır	Fazla transmitter salınır; hücre içi patofizyolojik süreçleri aktive eder
Non-NMDA reseptörü	Hızlı EPSP	Paroksizmal depolarizasyon şiftini başlatır
NMDA reseptörü	Uzun süreli, yavaş EPSP	Paroksizmal depolarizasyon şiftini devam ettirir; Ca ²⁺ hücre içi patofizyolojik süreçleri aktive eder
GABA _A reseptörü	IPSP	Eksitasyonu sınırlandırır
GABA _B reseptörü	Uzun süreli IPSP	Eksitasyonu sınırlandırır
Elektriksel sinapslar	Çok hızlı eksitator transmisyon	Nöronal ateşlemenin senkronizasyonu
Na ⁺ -K ⁺ pompası	İyon dengesini düzenler	K ⁺ kaynaklı depolarizasyonu engeller

Özel patofizyolojik mekanizmalar, normal nöronal ateşlemeden interiktal epileptiform börsörlere, interiktal ateşlemeden nöbet aktivitesine, nöbetten postiktal duruma dönüşen değişiklikleri kapsayan nöbet gelişiminin her aşamasını yürütmektedir. Şekil 7 normal, iktal ve interiktal durumlarda görülen hücre içi değişiklikleri ve EEG’yi göstermektedir. Normal bir durumda, membran potansiyeli ateşleme için eşik değere ulaştığında, nöron 1’de aksiyon potansiyeli meydana gelir. Bu deşarjlar EPSP ile sonuçlanan, sinaptik olarak komşu nöronun (nöron 2) aktivitesini etkileyebilir. Komşu internöron (nöron 3, inhibitör özellikte) kısa bir gecikmeden sonra IPSP oluşumuna neden

olan nöron 1'in deşarjıyla aktive edilebilir. Nöron 2'den kaydedilen aktivite, eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin temporal ve spasyal sumasyonlarını yansıtmaktadır.

Anormal Nöronal Ateşleme



Şekil 7. Normal, ictal ve interiktal durumlarda görülen hücre içi değişiklikleri ve EEG. Beyin (a) ve iki eksitator nöron (1 ve 2) ve inhibitör internöronu (dolu daire, 3) içeren basitleştirilmiş bir nöronal ağ (b) düzeyinde anormal nöronal ateşleme. EEG ve hücre içi kayıtlar normal (sol sütun), interiktal (orta sütun) ve ictal (sağ sütun) durumlar için gösterilmektedir. A: Üç EEG elektrotu yüzeysel neokortikal nöronların aktivitesini kaydetmektedir. Normal durumda aktivite düşük voltajlı ve senkronize değildir. İnteriktal durumda, aşırı uyarılmış nöronların geniş bir topluluğunun senkronize bir şekilde ateşlemesini temsil eden geniş dikenler elektrot 2 (elektrot 1'de daha az miktarda keskin dalgalar şeklinde) bölgesinde fokal olarak görülmektedir. İktal durum dikenler (spike) ile karakterize edilmektedir. B: Nöronal ağ seviyesinde interiktal EEG dikenlerin hücre içi kayıtlardaki korelasyonu paroksizmal depolarizasyon çifti (PDS) olarak adlandırılmaktadır. PDS, non-NMDA-aracılı hızlı eksitator postsinaptik potansiyeller (EPSP) ile başlatılmakta ve uzun süreli, büyük NMDA-aracılı EPSP'ler ile devam ettirilmektedir. After-hiperpolarizasyon (yıldız işareti ile gösteriliyor) geçici olarak nöronu stabilize eder. Eğer after-hiperpolarizasyon olmazsa (sağ kolonda ok ile gösteriliyor), ictal deşarj meydana gelebilir. Nöron 2'den kaydedilen kısım az bir gecikmeyle (çift başlı ok) nöron 1'de kaydedilen aktiviteye benzerdir. Nöron 1'in ateşlemesiyle inhibitör nöron 3 aktivasyonu, nöron 2'nin aksiyon potansiyeli üretmesini engeller. Eğer nöron 2 eşik değere ulaşırsa, senkron bir şekilde ateşleme yapmak için diğer nöronlarda bu ağa katılır (Stafstrom'dan, 87).

Aşırı uyarılabilirlik bir epileptik nöronun en önemli özelliğidir. Epileptik nöronların elektriksel özellikleri, hayvan ya da insan neokorteks ya da hipokampuslarının *in vitro* preparatlarında, penisilin gibi prokonvülzanlar ile indüklenen nöbetlerin *in vivo* hayvan modellerinde ve epilepsi cerrahisi sırasında hastalardan alınan derin elektriksel kayıtlar aracılığıyla gerçekleştirilen *in vivo* insan çalışmalarında incelenmiştir. Bu çalışmalarla, epileptik nöronlarda aşırı deşarjların meydana geldiği gösterilmiştir. Bir grup nöronda bu değişiklikler senkron bir şekilde meydana geldiğinde, onların bu etkileri EEG’de interiktal spike ve dalga deşarjları şeklinde görülmektedir. Bu deşarjlar epileptogenik lezyonun kendisinden ya da çevresindeki korteksten kaynaklanmaktadır (88).

Fokal aşırı uyarılabilirliğin nörofizyolojik belirteci EEG’de interiktal epileptiform deşarjdır. Penisilinle oluşturulan fokal epilepsi modelinde Matsumoto ve Ajmone-Marsan (91) tarafından ilk kez tanımlanan paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS), fokal interiktal epileptiform deşarjın hücrel karşılığı olarak ifade edilmiştir (Şekil 8). PDS, başlangıçta hızlı bir depolarizasyonun ardından birkaç yüz milisaniye ile sonlanan tekrarlayan aksiyon potansiyel böstlerinin eşlik ettiği membran potansiyelinin uzun süreli depolarizasyonu olarak karakterize edilmektedir. Başlangıç depolarizasyonu AMPA reseptörleri tarafından oluşturulurken, devamlı depolarizasyon NMDA reseptör aktivasyonunun bir sonucu olarak gerçekleşmektedir. PDS, sırasıyla voltaj-kapılı potasyum kanalları ve GABA reseptörleri tarafından inhibitör potasyum ve klor iletkenliği aracılığıyla meydana getirilen uzun süreli hiperpolarizasyonla sonlanmaktadır. Bu refraktör periyodu oluşturmaktadır. PDS tek bir nöronda meydana gelen bir olaydır. EEG’deki interiktal epileptiform deşarj, kortekste en az 6 cm²’lik bir alanda birkaç milyon nöronda senkron bir şekilde meydana gelen PDS’leri yansıtmaktadır. Aşırı uyarılmış nöronların lokalize bir grubunun komşu alanlara sıçrayan deşarjları şeklindeki epileptik ateşleme normal şartlarda, anormal uyarılabilirliği kontrol altında tutan güçlü inhibitör etkilerin üstesinden gelmek zorundadır (87).

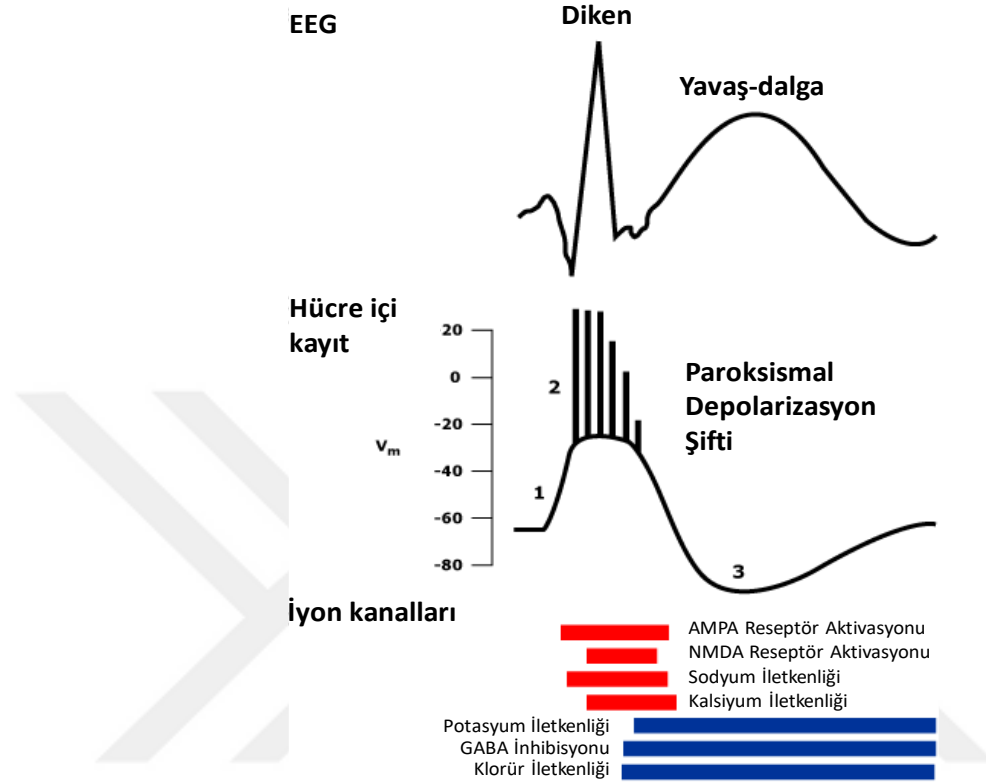
PDS ve sonrasında meydana gelen after-hiperpolarizasyon, nöronun membran özellikleri (voltaja bağımlı Na⁺, K⁺ ve Ca⁺⁺ kanalları) ile eksitator (glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nöronlar tarafından şekillendirilmektedir. Nöronal seviyede sürekli depolarizasyon, çok sayıda EPSP’nin summasyonuyla oluşmaktadır. Bu sürekli depolarizasyonun zirve noktasında meydana gelen hızlı depolarizasyonlar, aksiyon potansiyeli üreten Na⁺ akışından dolayı meydana gelmektedir. Nöbet aktivitesi sırasında,

ekstrasellüler K^+ konsantrasyonu artar, bu durum K^+ çıkışında azalmayla sonuçlanır ve Ca^{2+} akımlarının başlayacağı düzeye kadar nöronu depolarize eden net akımın içeriye doğru olmasına neden olur. Epileptik nöronlarda, potansiyel Ca^{2+} kanallarının kullanımı, Ca^{2+} kanallarının etkinliği ya da sayısındaki artıştan dolayı, artmış bir kalsiyum iletkenliği görülmektedir. Sürekli bört (tekrarlayan) şeklindeki bir ateşleme Na^+ ve Ca^{2+} akımları aracılığı ile gelişen yavaş aksiyon potansiyellerinin dendritlerdeki etkinliği yoluyla üretilir. PDS ve nöronal bört ateşlemesinin sonlanması, ağırlıklı olarak içe doğru akımların inaktivasyonu ve dışa doğru K^+ akımlarının aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Aktive edilen K^+ kanalları, hücre içi Ca^{2+} iyonuna duyarlı olanlardır. K^+ kanallarının yavaş inaktivasyonu, diken dalgalar sonrasında görülen uzamış after-hiperpolarizasyona ve nöronal depresyona katkıda bulunurken, K^+ kanallarının hızlı inaktivasyonu PDS'yi sonlandırmaya katkıda bulunmaktadır. Nöronda içe doğru Cl^- akımındaki artış, PDS'lerin sonlanmasına ve diken dalga sonrasında devam eden hiperpolarizasyona neden olmaktadır. İlave olarak, PDS ve bört şeklindeki ateşlemenin sonlanması, inhibitör $GABA_A$ ve $GABA_B$ iletiminin katkısıyla ya da hücre dışı pH değişikliğine hassas olan geçit bağlantılarının aracı olduğu akımların kesilmesiyle de olmaktadır (88).

Hücre deşarjının benzer fazık bir tipi neokorteks ve hipokampusun (neokorteksten ayrılmak için paleokorteks olarak da adlandırılmaktadır) CA_3 bölgesinde, intrinsek olarak ateşlenen nöronların alt grubunda görülmektedir. Bu kortikal yapılarda intrinsek olarak ateşlenen nöronlar, özellikle lokal senkronizasyona katkıda bulunmaktadır. Epileptik bir beyinde PDS ilk bu bölgelerde görülmektedir. Kendiliğinden gerçekleşen ya da uyarıyla tetiklenen PDS'ler sıklıkla fizyolojik olarak, cerrahi sırasında alınan epileptik insan dokusunda ve indüklenmiş epileptojenik odaklarda ateşlenmeyen (non-bursting) nöronlarda meydana gelmektedir (92).

DeneySEL epileptojenik prosedürler (bikukulin, pikrotoksin, ve penisilinle $GABA$ -aracılı inhibitör nöronal iletimin blokajı ya da kainat, ibotenat ya da NMDA gibi seçici agonistlerle eksitator amino asit iletiminin potansiyalizasyonu gibi), kortikal hücrelerde PDS'ye benzer jeneralize fazık aktivite oluşturabilmektedir. Benzer etkiler, sodyum ya da kalsiyum depolarizasyon akımını artıran ya da hiperpolarize edici potasyum akımını azaltan ilaçlar gibi membran eksitabilitesinin altında yatan intrinsek mekanizmalar üzerinde etkileri olan epileptojenik ajanlarda da görülmektedir. Bu mekanizmaların

insandaki epilepsiyle olan ilişkisi, voltaj-kapılı ya da ligand-kapılı kanalların farklı tipleri hususunda tartışılmaktadır (93).



Şekil 8. Paroksizmal depolarizasyon şifti. Paroksizmal depolarizasyon şifti EEG'de interiktal dikenin hücre içi karşılığıdır. İnteriktal epileptiform deşarjın (en üstte diken ve yavaş-dalga kompleksi), hücre içi kaydın (ortada) ve iyonik iletkenlik değişim dizisinin zamansal korelasyonu gösterilmektedir. PDS, eksitator iletkenlikle başlar ve inhibitör iletkenlikle sonlanır. Aksiyon potansiyelleri (faz 2) voltaj-kapılı sodyum ve kalsiyum kanalları tarafından üretiliyorken, EPSP olan başlangıç depolarizasyonu (faz 1), AMPA reseptörleri aracılığıyla sağlanmakta ve NMDA reseptörleri aracılığıyla da devam ettirilmektedir. Repolarizasyon ve after-hiperpolarizasyon (faz 3) inhibitör iletkenlik (çok sayıda voltaj-kapılı potasyum kanalı ve GABA reseptörleri aracılığıyla klorür akışı) tarafından oluşturulmaktadır (Stafstrom'dan, 87).

4.3.5. Epilepsinin Tanısı, Tedavi ve Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Toplunun yaklaşık %10 kadarı yaşamının bir döneminde epileptik veya epileptik olmayan bir nöbet geçirmektedir. Öncelikle hastaya ilk müdahale yapıldıktan sonra kendisinden veya hasta yakınlarından olgu hakkında bilgiler toplanır ve gerekli tetkikler

eşliğinde genel ve nörolojik muayene yapılarak tanıya ulaşılmaya çalışılır. Nöroloji uzmanının değerlendirmesiyle erken ve doğru tanı konulan olgu için gerek görülürse uygun tedavi başlatılır. Eğer kesin epilepsi tanısı konulamıyorsa, laboratuvar sonuçları, EEG ve nöro-görüntüleme gibi ilave incelemeler de yapılarak olgu, epilepsi kliniği olan bir merkeze yönlendirilir.

Son ILAE raporuna göre ilk nöbet sonrası nöbet tekrar riski %60 ve daha fazla ise epilepsi tanısı konulabileceği belirtilmektedir. Epilepsi tanısı aşağıda belirtilen maddeler varlığında söylenebilir:

1. En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saat ara ile meydana gelmesi,
2. Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve gelecek 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülme olasılığının %60'dan fazla olması,
3. Epilepsi sendromu tanısı (69).

İlk nöbetle gelen ve etiyolojik nedeni bilinmeyen bir hastada, altında yatan patolojik durumu araştırmak amacıyla metabolik, enfeksiyöz, toksik veya benzer sebepleri tespit etmek için kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikleri gerekebilir. Ayrıca elektromiyografi ve uyarılmış potansiyeller gibi EEG dışı elektrofizyolojik araştırmalar yapılabilir (61). Risk ve etiyolojik nedenlerin tam olarak bilinmediği durumlarda epilepsi tanısı ikinci nöbet sonrası konulmalıdır. Beyin görüntüsü normal olan ve bir tetikleyici faktörün neden olduğu nöbet olgusuna epilepsi tanısı konulmaz. Örneğin alkol çekilmesi veya ateş sonucu gözlenen akut semptomatik nöbet tetiklenmiş bir nöbettir. Fakat fotosensitif epilepsi gibi refleks epilepsilerde, ışıkla provokasyon sonucunda meydana gelen nöbet epilepsi tanısı alabilir. Çünkü refleks uyaran tekrar edildiğinde nöbet geliyorsa, bu durum beyinde bir duyarlılığın olduğunu düşündürmektedir (61).

Epileptik nöbet tanısında EEG çocuklarda ve yetişkinlerde önemli bir araçtır ve her olgu için bu tetkik mutlaka yapılmalıdır. EEG bir olguyu değerlendirmede tek başına yeterli değildir, fakat nöbet tipi ve prognoz hakkında, epilepsi sendromlarının tanısında bilgi verebilir. Nöbet sonrası ilk 24 saatte yapılan EEG'ler daha değerlidir (85).

Epileptik nöbetlerde tedavi öncesinde nöbetler tetiklenen (akut semptomatik) veya tetiklenmeyen olarak iki gruba ayrılmalı ve nöbet riskini artıran faktörler dikkatle değerlendirilmelidir. Antiepileptik ilaçların akut yan etkileri, kronik dönemdeki nöropati, osteoporoz, kognitif yan etkileri ve doğum çağındaki kadınlarda teratojenite riski gibi

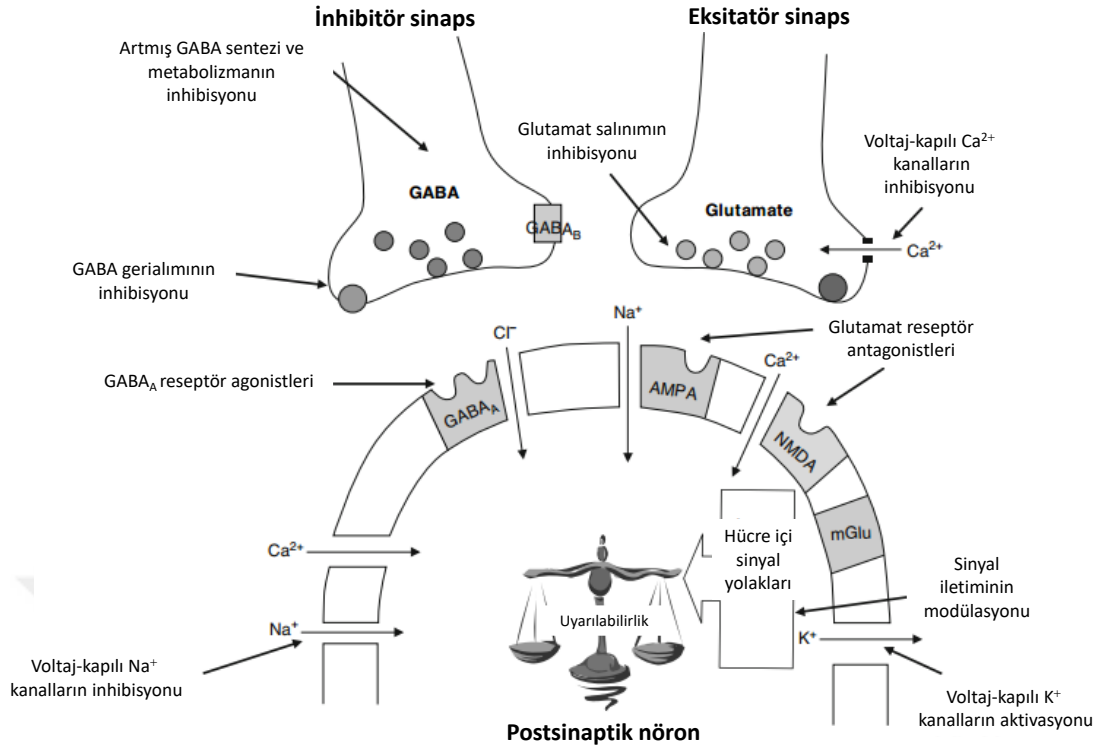
farmakolojik ve psikolojik yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Antiepileptik tedavilerde görülebilecek yan etkiler %7-31 arasında değişmekte ve geri dönüşümlü olduğu bildirilmektedir (61).

Antiepileptik tedavi nöbet riskini azaltmakta olup epileptogenez sürecini engellememektedir. Ancak epilepsi tanısı konulduğunda tedavinin risk ve faydaları hasta, ailesi ve doktoru arasında değerlendirildikten sonra antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile tedaviye başlanmalıdır. Genellikle AEİ tedavisine 2. nöbetten sonra başlanmaktadır fakat hastada nörolojik bir bozukluk, EEG’de patolojik bulgular ve manyetik rezonans görüntülemede yapısal lezyon varsa, hasta ve/veya ailesi ikinci nöbet riskini göze almak istemiyorsa AEİ tedavisine ilk nöbetten sonra da başlanabilir (94). Epilepsi tanısı almış hastalarda ilk uygulanan antiepileptik ilacın nöbetsizliği %40-50 oranında sağladığı bildirilmektedir. ILAE 2010 kriterlerine göre, tek başına veya kombinasyon halinde verilen ve en az iki uygun AEİ denenmesine rağmen uzun süreli nöbetsizlik durumuna ulaşılamayan hastalar ilaç tedavisine dirençli olarak tanımlanmaktadır. Vagal sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, ketojenik diyet ve cerrahi tedavi dirençli epilepsi hastalarında tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (61).

AEİ, esas olarak epileptik nöbetleri önlemeye yönelik olsa da epilepsi dışında çeşitli hastalıklara da fayda sağlamaktadır. Migren baş ağrısının, nöropatik ağrının ve manik depresif bozukluğun tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. AEİ’ler ayrıca, esansiyel tremor, miyotoni, distoni, anksiyete bozuklukları, şizofreni, huzursuz bacak sendromu, sosyal fobi, post-travmatik stres bozukluğu, alkol bağımlılığı ve yoksunluğu gibi hastalıkları tedavi etmek için kullanışlı olabilmektedir (95).

Bir ilacın antiepileptik aktivite göstermesi için beyinde bir ya da daha fazla hedef üzerinde etkili olması zorunludur. Bu hedefler iyon kanallarını, nörotransmitter taşıyıcılarını ve nörotransmitter metabolik enzimleri kapsar. Bu etkileşimlerin nihai hedefi nöronların ateşleme özelliklerini değiştirmek ve lokalize nöronal toplulukların senkronizasyonunu azaltmaktır. Ayrıca AEİ’ler, davranışsal nöbet aktivitesinin ifadesi için gerekli olan uzak bölgelere anormal ateşlemenin yayılmasını engellemektedir. Jeneralize absans nöbetler, diğer nöbet tiplerinin tersine talamokortikal senkronizasyon sonucu meydana gelmektedir. Bu devredeki senkronize aktivitenin altında yatan ritim üreten mekanizmalara müdahale bu nöbetleri sonlandırmak için gereklidir. AEİ’lerin

etkileri; voltaj-kapılı iyon kanallarının modülasyonu, sinaptik inhibisyonun güçlendirilmesi ve sinaptik eksitasyonun inhibisyonu şeklinde kategorize edilebilir. Voltaj-kapılı iyon kanalları (sodyum, kalsiyum ve potasyum kanalları); bir nöronun eşik altı elektriksel davranışını şekillendirir, aksiyon potansiyeli ateşlemesini sağlar, sinaptik sinyallere duyarlılığı düzenler, PDS'ye katkı sağlar ve nihai olarak voltaj-kapılı iyon kanalları nöbet deşarj oluşumunun bir parçasıdır. Ayrıca voltaj-kapılı iyon kanalları sinaptik iletimde gerekli olan nörotransmitter salınımında en önemli bileşendir. Sonuç olarak epileptik ateşlemeyi, senkronizasyonu ve nöbet yayılımını inhibe eden AEİ'ler için anahtar hedeflerdir. Sinaptik inhibisyon ve eksitasyon, nörotransmitter tarafından düzenlenen kanallar aracılığı ile gerçekleşir; bu kanallar nöral toplulukların senkronizasyonuna ve anormal deşarjın lokal ve uzak bölgelere yayılmasına izin verir. Eksitator ve inhibitör nörotransmisyonu düzenleyen AEİ'ler, nöronal ateşlemeyi baskılayabilir ve sinaptik eksitasyonu inhibe ettiğinde nöbet yayılımında belirgin etkilere neden olabilir. Şekil 9, antiepileptik ilaçların sinapta etkili oldukları hedef bölgeleri göstermektedir. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, nöbetten korunmanın sodyum ya da kalsiyum kanallarının bloke edilmesiyle ve potasyum kanallarının fasilasyonu aracılığıyla olabileceğini göstermektedir. Ayrıca antiepileptik etkiler, GABA_A reseptörleri aracılığıyla inhibisyonu artıran ya da glisin sistemleri, bölgesel spesifik transmitter sistemleri (katekolaminler, serotonin ve histamin gibi monoaminler ve opioid peptidler, galanin ve nöropeptid Y gibi nöropeptidler) ve inhibitör nöromodulator adenosin üzerine etkiler gösteren ilaçlar ile olmaktadır. İlave olarak hayvan modellerinde glutamat reseptörlerinin (NMDA, AMPA, kainat ve grup I metabotropik mGluR1 ve mGluR5 tipleri) bloke edilmesi nöbetlere karşı koruyucu olabilmektedir. Temelde, bu sistemlerin herhangi birini veya bir kombinasyonunu hedefleyerek nöbetleri önlemek mümkün olabilir. Aslında hayvan modellerinde mekanizmaya göre önyargısız taranarak AEİ'lerin geliştirilmesi, bu mekanizmaların benzersiz kombinasyonlarına etki eden ilaçları ortaya çıkarmıştır ve bazı durumlarda, tamamen yeni mekanizmalara etki eden ilaçlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak piyasadaki AEİ'ler, etkilerini olağanüstü çeşitlilikte ortaya çıkarmakta ve piyasadaki hiçbir AEİ aynı şekilde çalışmamaktadır (96). Epileptogenez ve antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları Tablo 6'da gösterilmektedir.



Şekil 9. Sinapsta antiepileptik ilaçların etkili oldukları hedef bölgeler (Landmark'dan, 97)

4.3.6. DeneySEL Epilepsi Modelleri

Deney hayvanlarında çok farklı kimyasal veya faktör nöronal hiperaktivite ve epilepsi modeli oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. 1942 yılında Kopeloff ve arkadaşları maymun, köpek ve kedide beyin korteksine alüminyum verdikten bir süre sonra alüminyum odağında hücre aktivitesinin arttığını ve jeneralize nöbetlerin meydana geldiğini gözlemlediler (99). Aynı yıllarda beyin korteksine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla köpeklere günde 2-25 kez 260 gün süreyle elektrot şoku verilerek beyinde vasküler bozukluk, mikrokanaama, gliosis ve nöron kaybı oluşturuldu (100). Epileptik insanlarda yapılan postmortem çalışmalarda aşırı uyarılabilirlik sonucu beyinde nöron kaybı, kan damarları sayısında artış, nöronal yapılarda değişiklik, glia hücrelerinde çoğalma gibi histolojik ve histopatolojik değişiklikler meydana gelmiştir (101).

Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri, mekanizması, temel olaylar arasındaki ilişkiler ve olayların gelişimini belirleme ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek amacıyla deneysel modeller üzerinde çalışılmaktadır. Epilepsi çalışmalarında oldukça fazla deneysel model kullanılmaktadır. Çünkü model oluşturulacak klinik nöbet çeşidi

oldukça fazladır ve modellerin hiçbirisi klinik epilepsi tablosuyla tamamen aynı değildir. Çeşitli modellerden elde edilen sonuçların karşılaştırılarak test edilmesi ve şartlara daha uygun yeni modellerin oluşturulması gerekmektedir (8).

Tablo 6. Epileptogenez ve antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları (Engelborghs'dan, 98)

	Epileptogenezin mekanizması	AEİ'lerin etki mekanizmaları
GABA	• “Microgyric” kortekste azalan GABA • Medyal talamik nükleusa bağlanan benzodiazepin reseptöründe azalma (mesial temporal lob epilepsisi) • CA₁ bölgesindeki benzodiazepin reseptör yoğunluğunun azalması (hipokampal skleroz) • GABA seviyesi ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) aktivitesinin azalması (epileptik odak) • GAD'ye karşı oto-antikorlar (Katı-kışı sendromu)	• Fonksiyonel GABA etkinliğinde artış (vigabatrin, tiagabin) • GABAerjik inhibisyon artışı (benzodiazepinler) • Agonistik GABA etkileri (progabid) • (zayıf) GABAerjik özellikler (fenobarbital, gabapentin, topimarat, valproat, zonisamid)
Glutamat	• Hipokampal iyonotropik glutamat reseptörlerin upregülasyonu (temporal lob epilepsisi) • Anti-gluR3 antikorları (Rasmussen ensefaliti) • Plazma glutamat seviyesinde artış (absans nöbetler)	• Glutamat salınımının inhibisyonu (lamotrigin) • NMDA reseptöründe glisin bölgesinin bloklanması (felbamat)
Na⁺	• Voltaj-kapılı Na⁺ kanal mutasyonu (febril nöbetle birlikte jeneralize epilepsi)	• Voltaj-kapılı Na⁺ akımının azalması (karbamazepin, felbamat, lamotrigin, okskarbazepin, fenitoin, topimarat, valproat, zonisamid)
K⁺	• Voltaj-kapılı K⁺ kanal mutasyonu (Benign familyal neonatal konvülziyonlar) • Asetil kolin aracılı Ca²⁺ akışında azalma (nokturnal frontal lob epilepsisi)	• T-tipi Ca²⁺ akımının azalması (etosüksimid, valproat)
Ca⁺		
	→ Artan membran uyarılabilirliği	→ Azalan membran uyarılabilirliği

İdeal bir epilepsi modeli aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır (102):

- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalı,
- Nöbetler insan epilepsisindekine benzemeli,
- Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemeli,
- Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalı,
- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalı ve
- Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır.

İnsandaki epilepsiye benzer özellikte gerek genetik gerekse kimyasal ajanlar kullanılarak veya lezyon oluşturularak çok sayıda farklı deneysel model geliştirilmektedir. Başlıca tercih edilen nöbet modelleri; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, jeneralize absans nöbetler ve status epileptikus şeklinde sınıflandırabilir (Tablo 7).

4.3.6.1. Absans Epilepsi ve Deneysel Modelleri

Epilepsiler ya da epileptik sendromlar, iktal deşarjların spasyal yayılımına göre jeneralize ve fokal olarak adlandırılan iki büyük grup altında sınıflandırılmaktadır. ILAE tarafından yapılan ilk sınıflandırmada epilepsiler ya da epileptik sendromlar etiyolojisine göre idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak daha alt kategorilere bölmüştür. Jeneralize tonik-klonik, miyoklinik ve absans nöbetler idiyopatik jeneralize epilepsilerde görülen en önemli nöbet tipleridir. Çocukluk çağı absans epilepsisi idiyopatik jeneralize epilepsilerde belirgin bir yer tutmaktadır. Çünkü oldukça yaygın ve okul çağındaki çocuklarda saptanan tüm epilepsi vakalarının %10-17'sini oluşturmaktadır (103). Çocukluk çağı absans epilepside tipik absans nöbeti bilinçte geçici bir bozulma, devam eden aktivitede ani başlayıp ve biten kısa süreli bir kesinti olarak ortaya çıkmaktadır. Küçük davranışsal otomatizmler bazen çocukluk çağı absans epilepsiyeye eşlik edebilir. Fokal epilepsidekinin tersine, çocukluk çağı absans epilepside görülen tipik absans nöbetler aura ya da postiktal durumla ilişkili değildir. Tipik absans nöbetler ve çocukluk çağı absans epilepsisi ile ilişkili iktal EEG bulguları bilateral, jeneralize, yüksek-voltajlı, senkron paroksizmal 2.5-4 Hz frekansa sahip diken-dalga deşarjlarından oluşmaktadır (104). Bu paroksizmal EEG anormalliklerinin başlangıç ve bitiş zamanı iktal dönem

içinde olmaktadır. Bu absans nöbetler ayrıca, idiyopatik jeneralize epilepsi sendromlarının yukarıda tanımlanan klinik ve EEG karakteristikleriyle birlikte “tipik absans nöbetler” olarak adlandırılmaktadır. “Atipik absans nöbetler” klinik, EEG ve farmakolojik yönden önemli derecede tipik absans nöbetlere benzerlik göstermesine rağmen, birçok açıdan tipik absans nöbetlerden farklıdır.

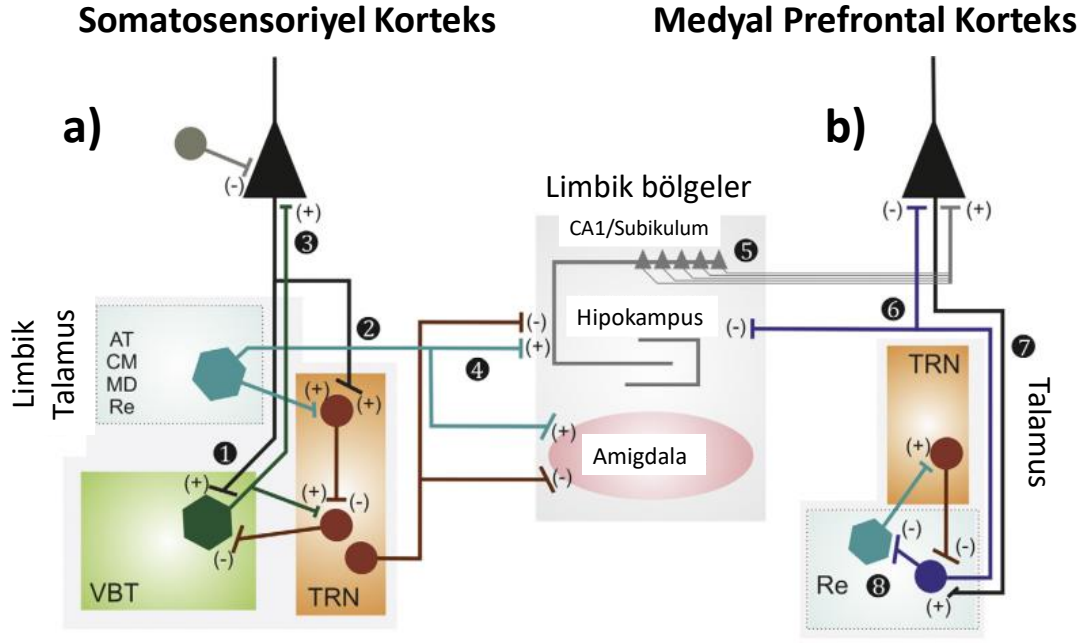
Tablo 7. Deneysel epilepsi modelleri (Marangoz’dan, 8)

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

Atipik absans nöbetler genellikle iyi huylu ve idiyopatik olmayan epilepsilerde ve Lennox-Gastaut sendromu gibi tedaviye dirençli nöbetlerle birlikte epileptik ensefalopatilerde görülmektedir. Atipik absans nöbetler genellikle tipik absans nöbetlerden daha uzun sürer, daha sinsice başlar ve biter. Atipik absans nöbetlerde diken-dalga deşarjların başlangıç ve bitişi çoğunlukla zaman olarak iktal semiyolojiye bağlı değildir. İlave olarak, bazen nöbet sırasında bilinç kısmen bozulmamış olabilir. Nadiren, atipik absans nöbetler birkaç gün ya da hafta sürebilen nonkonvulsif status epileptikusa gelişebilir. Genellikle kolay kontrol edilen, mental bozulma ile ilişkili olmayan tipik absans epilepsinin tersine, atipik absans epilepsi şiddetli, ilaca dirençli ve neredeyse her zaman bilinçte eşlik eden bir bozulmayla ilişkilidir (105, 106).

Tipik ve atipik absans nöbetlerin patofizyolojisinde korteks ve talamusun birbirine bağlı gelişmiş devrelerinin önemli bir rol üstlendiği yaygın olarak kabul edilmesine rağmen (Şekil 10), absans nöbetlerin her birinin mekanizmasına subkortikal ve ekstratalamik yapıların dahil edilip edilmediği belirsizdir (107,108). Atipik absans nöbetlerde hipokampus ve temporal lob devresinin yer aldığı gösterilmesine rağmen, diken-dalga deşarjların GAERS (“the Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg”) ve WAG/Rij (“the Wistar Albino Glaxo rats from Rijswijk”) sıçanlarda kortikal diken-dalga deşarjlarla birlikte eş zamanlı hipokampus ve amigdalada kaydedilmediğinden uzun zamandan beri tipik absans nöbetlerde limbik yapıların yer almadığı düşünülmekteydi. Böylece, amigdala ve hipokampusun diken-dalga deşarj oluşumunda yer almadığı ve bu yüzden tipik absans nöbetlerin patofizyolojisinde bir rol üstlenmediği farz ediliyordu. Bununla birlikte, tipik absans epilepsinin hayvan modellerinden elde edilen gözlemler, absans nöbet mekanizmasının limbik yapılarla önemli bir etkileşim içinde olduğunu işaret etmektedir (109, 110). İdiyopatik jeneralize epilepsinin bir çeşidi olan absans epilepsi, jeneralize epilepsilere yaklaşımda bir model olarak kullanılmaktadır. Absans epilepsilerin patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılmadığı için absans epilepsinin hayvan modellerine bakmak gerekli bir adımdır. Tipik ya da atipik absans nöbetlerin hayvan modelinin geçerli bir araştırma materyali olması için bu hastalıkların klinik ve farmakolojik özellikleri yansıtması gerekir. Tablo 8’de özetlenen kriterlere ek olarak, model yeniden üretilebilir, öngörülebilir, ölçülebilir ve standardizasyona uygun olmalıdır. Bu kriterleri karşılayan tipik ve atipik absans nöbetlerin deneysel hayvan modelleri farmakolojik ya da genetik modeller olarak

sınıflandırılabilir. Genetik modeller, sıçanlarda doğal olarak oluşan mutasyonlar, farelerde tek lokus mutasyonları ve transgenik fare modelleri olarak ayrılır. WAG/Rij ve GAERS sıçanlar tipik absans epilepsinin en iyi tanımlanan genetik hayvan modelleridir (112).



Şekil 10. Tipik ve atipik absans nöbetlerin patofizyolojisinde korteks ve talamusun rolü. A: Nöbetlerin başladığı somatosensoriyel korteksin perioral bölgesinin 5/6 tabakası, ventrobazal talamus (VBT) (1 ve 3) ve talamusun kaudal retiküler nükleusu (TRN) (2) arasındaki iyi bilinen karşılıklı bağlantıları içeren tipik absans nöbetlerin nöronal devresinin şematik gösterimi. Bu klasik devreye limbik bölgelere (hipokampus, amigdala) ve TRN'ye projekte olan (4) anterior talamik (AT), sentromedian (CM), medyal dorsal (MD) ve reuniens (Re) çekirdeklerden oluşan limbik talamus eklendi. B: Atipik absans nöbetlerin varsayılan devresi. Atipik absans nöbetinin epileptiform aktivitesinin medyal prefrontal korteksin (mPFC) 5/6 tabakasında başladığı kabul edilmektedir ve sırayla mPFC'ye (5), monosinaptik olarak CA1 ve mPFC'ye (6) geri dönerek ve talamusun Re çekirdeklerine (7) projekte olur. Bu yansıyan devre modüle edilir ve Re ve rostral TRN (8) arasında karşılıklı intratalamik bağlantılar ile sürdürülür. (-) inhibisyonu gösterir; (+) eksitasyonu gösterir (Wang'dan, 111).

4.3.6.2. WAG/Rij Sıçan Modeli ve Diken-Dalga Deşarjları

Epilepsinin klinik belirtilerinin eşlik ettiği, spontan oluşan ve EEG'de gözlemlenebilen diken-dalga deşarjların varlığı geçerli bir epilepsi modelinin en önemli unsurudur. Geçmişte damızlık sıçan kolonilerin belirli bir yüzdesinin EEG'sinde, davranış tutukluğu ve bıyıkların seğirmesinin eşlik ettiği spontan olarak meydana gelen

diken-dalga deşarjlarının bulunduğu tespit edilmiştir (113). 1986 yılında, Van Luijtelaar ve Coenen yetişkin WAG/Rij sıçanlarda hafif klinik bulgular ile birlikte EEG’de diken-dalga deşarjlarını göstermiştir (Şekil 11) (114).

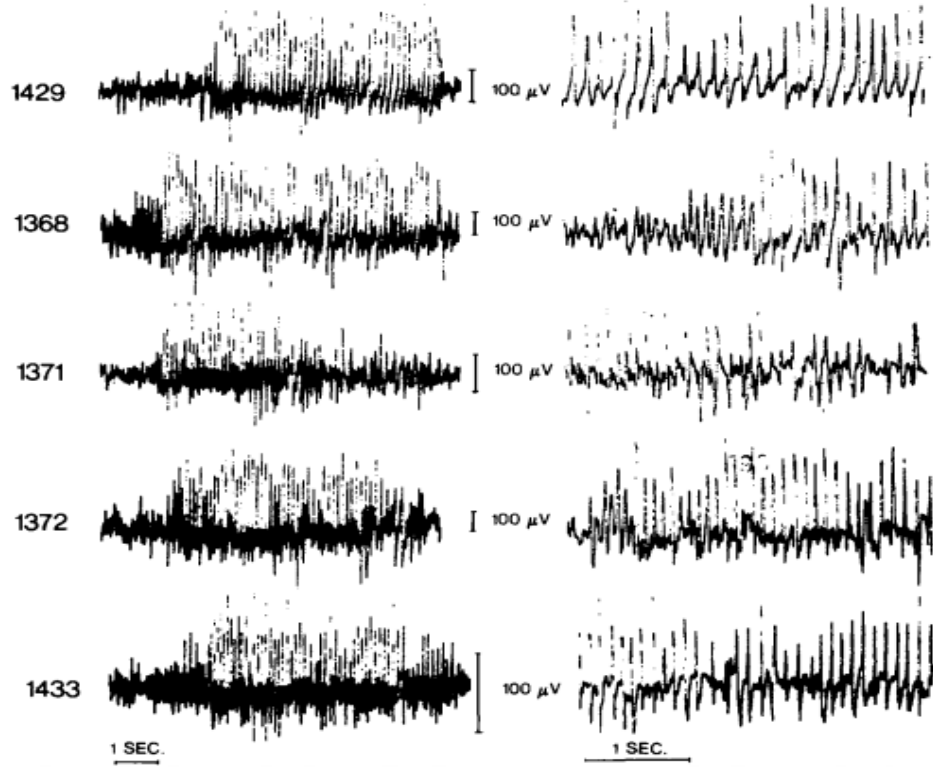
Tablo 8. Hayvan modelleri ile insandaki tipik ve atipik absans nöbet özelliklerinin karşılaştırılması. ETO, etosüksimid; VPA, valporik asit; TMD, trimetadiyon (Onat’dan, 112)

	Sıçan/fare		İnsan	
	Tipik	Atipik	Tipik	Atipik
EEG				
Bilateral senkron diken-dalga deşarjı	+	+	+	+
Diken-dalga deşarj frekansı (Hz)*	7-11	4-6	2.5-4	1.5-3
Talamus ve korteks diken-dalga deşarjı	+	+	+	+
Hikokampus diken-dalga deşarjı *	–	+	–	+
İktal davranış				
Hareketsiz; miyoklonus	+	+	+	+
Diken-dalga deşarj sırasında hareket*	–	+	–	+
Tam EEG/davranış korelasyonu*	+	–	+	–
Farmakoloji				
ETO, VPA, TMD ile blokaj	+	+	+	+
GABA _{A&B} R agonistleriyle şiddetlendirilmiş	+	+	+	+
GABA _B R antagonistleriyle blokaj	+	+	Veri yok	
Şiddetli bilişsel yetersizlik*	–	+	–	+

*: Atipik absans nöbetleri tipik absans nöbetlerden ayıran özellikler

Altı aylık erkek ve dişi sıçanların her ikisi de ortalama 5 sn süren saatte 16-20 diken-dalga deşarjı oluşturmaktadır. Bu, günde birkaç yüz deşarj anlamına gelmektedir. Diken-dalga deşarjları 2-3 aylık bir yaşta kortikal EEG’de net bir şekilde görülürken, daha genç yaşlarda görülmemektedir (115). 1924 yılında Londra’da Glaxo Laboratuvarları’nda A. L. Bacharach tarafından Wistar sıçanlardan oluşturulan WAG/Rij ırkı, WAG ırkının bir alt tipidir. WAG/Rij sıçanlar, 130 jenerasyondan fazla erkek-kız kardeş çiftleştirilmesiyle üretilen bir inbred ırktır. WAG/Rij sıçanların davranış özellikleri kapsamlı olarak incelenmiş ve karşılaştırıldıkları Wistar sıçanlara oldukça benzer oldukları saptanmıştır (116-120). Yetişkin WAG/Rij sıçanların kortikal EEG’deki diken-dalga aktivitesi 1-30 saniye süreli, 7-10 Hz’lik diken-dalga frekanslı börtlerden oluşmaktadır. Bu genellikle 3 Hz olan insanlardaki değerden yüksektir ve diken-dalga sayısı yaşla birlikte artmaktadır. 6 aylık sıçanlarda günde yaklaşık olarak 300-400 deşarj sayısına ulaşarak saatte 16-18 diken-dalga deşarjı oluşmaktadır. Cinsiyet farkları çok

azdır, diken dalgalar tüm korteks boyunca jeneralize ve bilateral olarak simetriktir. Frontal bölgeler paryetal bölgelerden daha fazla ve bazen daha büyük diken-dalga deşarjları göstermektedir (119, 121).



Şekil 11. İki farklı kayıt hızında 5 sıçanın tip-1 diken-dalga deşarj örnekleri. Soldaki sayılar sıçan kod numaralarını göstermektedir (van Luijelaar'den, 114).

Elektrofizyolojik bulgulara ilave olarak, insandaki absans epilepside olduğu gibi hafif davranışsal belirtiler diken-dalga deşarjlar sırasında görülmektedir. WAG/Rij sıçanlarda nöbetlere fasiyal miyoklinik ve bıyık seğirmesi, hızlanan solunum, baş eğilmesi ve çoğunlukla gözlerdeki seğirme eşlik etmektedir. WAG/Rij sıçanlar nöbet sırasında hareketsiz kalmaktadır. Uyanıklık, yavaş-dalga ve REM uykusu gibi vijilans (uyanıklık) durumları deşarjların sıklığını çok büyük oranda etkilemektedir. Diken-dalga deşarjlarının %80'den fazlası pasif uyanıklıkta ya da hafif yavaş-dalga uykusu sırasında meydana gelmektedir (122). Bazen absans nöbetler derin yavaş-dalga uykusu veya aktif uyanıklık sırasında oluşmaktadır. REM uykusunda nadiren diken-dalga deşarjı görülmektedir. Mahmurluk döneminde ve hafif-yavaş dalga uykusunda görülen diken-dalga deşarj yoğunluğu insanlardakine benzerdir. Bu durum, diken-dalga deşarjların uyku ve uyanma arasındaki geçişlerde kolaylıkla olabildiğini göstermektedir. Bu yüzden diken-

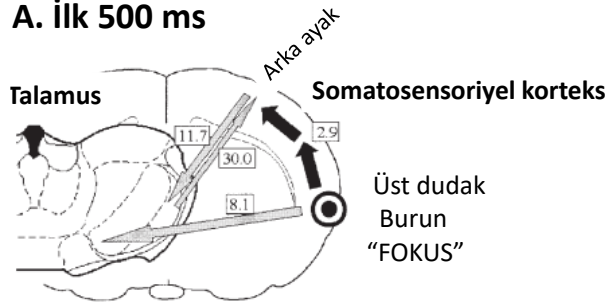
dalga deşarjları tercih olarak genellikle uyku iğcikleri ile karakterize edilen stabil olmayan dönemlerde meydana gelmektedir. Uyku iğcikleri diken-dalga aktivitesiyle frekans ve oluşum yönünden benzerlik göstermektedir. Bu benzerlik, diken-dalga deşarjların uyku iğcikleri ile aynı sınıfa ait olabileceğini, hatta uyku iğciklerinin modifiye edilmesiyle önceden öne sürülen bir hipotezi ortaya atmaktadır (123-125). Çoğunlukla hafif yavaş-dalga uykusu ve mahmurluk döneminden oluşan karanlık periyodun dördüncü ve beşinci saatleri arasında sayısal olarak en yüksek değere sahip diken-dalga deşarjları sirkadiyen bir ritim göstermektedir. En düşük sayı, sıçanların derin, yavaş-dalga uykusunun büyük bir kısmını gösterdiği zamana denk gelen, ışık başlangıcından hemen sonra meydana gelir. Sabah uyandıktan sonraki erken saatlerde ve dinlenme dönemlerinde diken-dalga deşarjları maksimum görülmekle birlikte insandaki veriler de sirkadiyen bir ritim göstermektedir (11).

İnsanlarda uyanık olma durumu yüksek frekanslı, düşük amplitüdlü dalgalar (beta) ile ilişkilendiriliyorken, derin, yavaş-dalga uyku EEG'si geniş amplitüdlü, düşük frekanslı, düzensiz dalgalar (delta) ile karakterize edilmektedir. Bu durum sıçanlar için de geçerlidir. Uyanıklığın "tonik" ya da "relay" ateşleme modu uyanıklık döneminde görülen EEG karakteristiklerini açıklamaktadır. Uyanıklık döneminde talamokortikal nöronların çoğu spontan olarak yüksek nöronal ateşleme gösterir. Bu durum polarizasyon voltajını eşik değere yaklaştıran depolarize edici hücreler tarafından gerçekleştirilir ve bilginin daha yüksek kortikal alanlara taşınırken talamik çekirdekleri kolayca geçmesine neden olur. Talamik ve kortikal hücreler arasındaki düşük senkronizasyonla birlikte yüksek spontan aktivite düşük amplitüdlü, yüksek frekanslı dalgara neden olmaktadır. Yavaş dalga uykusu sırasında durum ne kadar farklı olmaktadır? Talamokortikal hücrelerin önemli bir kısmı "börst" modunda uzun süren duraksama aralıkları ile birlikte senkron bir şekilde ateşlemektedir. Bu ateşleme modu yüksek voltaj, düşük frekans ve derin, yavaş-dalga uykusunu karakterize eden düzensiz dalgaların bir çıktısıdır. Bu ateşleme modu sırasında periferdeki duysal reseptörlerden duysal bilgi talamustan kortekse büyük ölçüde bloke edilmektedir ve yüksek algısal, kortikal merkezlere ulaşmamaktadır. Talamus duysal sistemler ve korteks arasında bir durak olarak işlev görmektedir. Bu proses "duyu kapısı" (sensory gating) olarak adlandırılmaktadır (126). İnsandaki jeneralize absans epilepsi EEG'si geniş amplitüdlü dalgalar göstermektedir fakat bu aktivite 3 Hz'lik diken-dalga frekansı ile birlikte biraz düzenlidir. Sıçanlarda

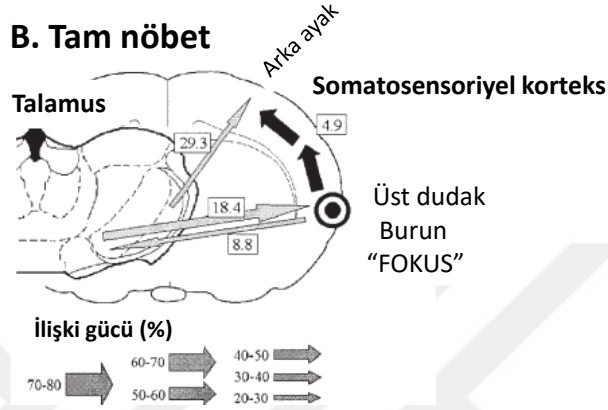
diken-dalga aktivitesi absans epilepsi atağı sırasında olmakta ve 3 Hz yerine 8 Hz'lik frekansa sahiptirler. Bu fark halen iyi anlaşılmamıştır. Talamus ve korteks hücrelerinden elde edilen kayıtlar nöronların absans sırasında b6rst modunda ateşlendiklerini açığa çıkarmıştır. Bu durum, d6zenlilik ve senkronizasyon derecesinin farklı olmasına rağmen, yavaş-dalga uykusu ve absans epilepsinin nöronal karakteristiklerinin oldukça benzer olduğunu g6stermektedir. Ayrıca absans sırasında b6rst modunda ateşleme, afferent bilginin belli bir derecede bloke edildiğini ifade etmektedir. Talamokortikal nöronların b6rst modundaki ateşlemesi, non-REM uyku sırasında, uyku iğcikleri dahil ve diken-dalga deşarjları sırasında olduğu ve gelen uyarıların transferinin ciddi bir şekilde engellendiği sonucuna varılmaktadır (11).

Absans n6betlerle ilgili jeneralize diken-dalga deşarjların orjinini açıklayan d6rt 6nemli teori vardır. 1954 yılında Penfield ve Jasper, diken-dalga deşarjlarının derin bir yerleşim g6steren 6st beyin sapı ve talamusun orta hattında bulunan subkortikal pacemaker aktiviteden kaynaklandığını ve bu pacemaker aktivitenin korteksin her iki tarafına yayılan geniş projeksiyonlara sahip olduğunu 6neren “sentrensefalik” teoriyi ileri s6rm6řt6r. 1988 yılında Buzsáki ve arkadaşları diken-dalga deşarjları için retik6ler talamik çekirdeğin pacemaker h6creleri içerdiği “talamik saat” teorisini 6ne s6rd6ler. Bu teorilerde korteksin sadece pasif bir işleve sahip olduğu vurgulanmalıdır. Diğer bir taraftan Bancaud (127) ve Niedermeyer (128) jeneralize diken-dalga deşarjların kortekste bir odak ya da odaklardan kaynaklandığını ifade eden “kortikal teoriyi” 6ne s6rm6şlerdir. Bu teoride sadece pasif olarak yer alan subkortikal yapılar diken-dalga deşarj oluşumunda gerekli değildir. Gloor (129, 130) tarafından 6ne s6r6len, talamik ve kortikal teoriler arasında bir k6pr6 oluşturan “kortikoretik6ler” teori, aşırı uyarılabilir bir korteksin başlangıçta normal talamokortikal uyarılara anormal bir şekilde tepki g6sterdiğini ve bu şekilde anormal talamokortikal salınımlar başlattığını ifade etmektedir. B6ylece d6rt teorinin hepsi diken-dalga deşarjların ortaya çıkmasında 6n koşul olarak talamokortikal veya kortikotalamik bağlantıların oldukça senkronize bir aktivitesini kabul etmektedir. Bilateral yaygın senkronize diken-dalga deşarjları, talamo-kortikal-talamik ağlarda y6ksek senkronize salınımların yansımalarıdır. Ayrıca retik6ler talamik çekirdeğin uyku iğcikleri oluşumunda itici bir g6 olduğu oldukça açık g6r6lmektedir (11).

A. İlk 500 ms



B. Tam nöbet



Şekil 12. Kortikokortikal (siyah oklar) ve kortikotalamik (gri oklar) bağlantıların şematik ifadesi. A: Nöbetin ilk 500 ms'si gösterilmiştir. Somatosensoriyel korteksin üst dudak ve burun bölgesinde perioral bir kortikal odak ve bundan 2.9 ms sonra arka ayak alanı yer almaktadır. Talamokortikal bağlantı ile ilişkili olarak kortikal odak 8.1 ms sonra talamik ventroposterior medial çekirdek ile bağlantı kurmuştur. B: Tam nöbette ilk 500 ms'de olduğu gibi aynı kortikal odak bulunmuştur. İlk 500 ms ile karşılaştırıldığında kortikotalamik eşleşmenin yönü değişiyorken, kortikal odaktan diğer kortikal bölgelere doğru zamansal gecikme artmıştır (Meeren'den, 121).

Son zamanlarda, Meeren ve arkadaşları (121), serbestçe hareket eden WAG/Rij sıçanlarda kaydedilen kortikal ve talamik potansiyeller arasındaki ilişkileri tanımlayarak diken-dalga deşarjların başlangıcını ve yayılmalarını kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Doğrusal olmayan ilişkinin analizi somatosensoriyel korteksin perioral bölgesinde devamlı bir kortikal "odak noktası" (focus) olduğunu ortaya koymuştur. Diğer kortikal alanlardan kaydedilen diken-dalga deşarjları, elektrot uzaklığıyla artan zaman gecikmeleri ile sürekli olarak bu odak alanının gerisinde kalmıştır. İntratalamik ilişkiler daha karmaşıktır ve gözlenen kortikal yayılım modelini açıklayamamaktadır. Kortikal ve talamik bölgeler iki yönlü etkileşim halindedir ve nöbet boyunca bu etkileşimin yönü değişebilmektedir. Bununla birlikte ilk 500 ms boyunca kortikal odak sürekli olarak talamustan daha önde bulunmuştur. Bu bulgular, sıçanda absans nöbetler için

karakteristik jeneralize diken-dalga deşarjların üretilmesi için ortak bir subkortikal pacemaker varlığına karşı çıkmaktadır. Bunun yerine bulguların, kortikotalamik döngü içinde paroksizmal salınımların başlamasında kortikal odağın dominant bir faktör olduğu ve büyük ölçekli senkronizasyonun nöbet aktivitesinin son derece hızlı bir intrakortikal yayılım yolu ile gerçekleştiğini desteklemektedir. Bir nöbetin ilk döngüsünde korteks talamusu yönlendirmekte, sonradan talamus salınım içine entegre olmakta ve böylece deşarjların devamı sağlanmaktadır. Salınım bir kere harekete geçirildiğinde, korteks ve talamus birleşik bir salınım ağı olarak görev yapmaktadır. Meeren ve arkadaşlarının (121) çalışma sonuçları sıçanlarda spontan olarak meydana gelen diken-dalga deşarjları sırasında kapsamlı bir şekilde kortikotalamik ağların yürüttüğü kortikal odak hipotezini oluşturmak için kanıt sağlamaktadır. Diken-dalga deşarjlarının talamustan kaynaklanan uyku içciklerinin anormal bir formu olmasından ziyade, kortikal nöbetlerin genel “odak-yayılma-jeneralizasyon” esaslarını paylaştıkları bir fenomen olduğu görülmektedir (Şekil 12) (121).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanları

Deneylerde genetik absans epilepsili, 6-8 aylık, 106 adet ve ortalama 275 ± 23 g ağırlığında WAG/Rij ırkı erkek sıçanlar kullanıldı. WAG/Rij sıçanlar üretim sonrası yem ve su kısıtlaması olmaksızın 22 ± 3 °C ortam sıcaklığı, % 65-70 nem koşullarında ve 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü altında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda bakım ve yetiştirilmeleri sağlandı. Deneyler SBÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. SBÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na başvurularak tez çalışması için gerekli olan etik kurul izni alındı (karar no: 2017-01/02). Çalışmalar yerel etik kurul ilkeleri ve Avrupa Birliği Konseyi'nin deney hayvanlarının kullanımına ilişkin direktiflerine (86/609/EEC) uygun bir şekilde gerçekleştirildi.

5.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışma kapsamında kullanılan EGb 761 Abdi İbrahim İlaç Sanayi A.Ş.'den, diğer kimyasal maddeler ise Sigma'dan (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) temin edildi. EGb 761 için çözücü olarak içme suyu kullanıldı. Diğer kimyasal maddeler dimetil sülfoksitte (DMSO, % 5) çözüldükten sonra kalan hacim distile su ile tamamlanarak hazırlandı.

EGb 761: Ginkgo biloba bitkisinin yaprak ekstraktı, Dr. Willmar Schwabe farmakoloji firması (Almanya) tarafından EGb 761 olarak standardize edilmiştir. Gen düzenleyici ve anti-anjiyogenik özelliklere sahip EGb 761'in iskemi, Alzheimer hastalığı ve depresyon gibi çeşitli nörolojik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklara karşı faydalı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (131). Çalışmada EGb 761, 4 farklı deney grubuna 50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozda (2 ml/kg hacimde) oral gavaj (o.g.) yoluyla 28 gün boyunca uygulandı.

Ginkgolid A: Ginkgo biloba yapraklarından elde edilen, ginkgolid ailesinin terpen trilaktonu olan ginkgolid A, 1967 yılında keşfedilmiştir. Ginkgolid A, enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtı, iskemi ve eksitotoksisite kaynaklı nöronal hasar ile ilgili, fosfolipit kaynaklı bir haberci olan PAF'ın etkili bir antagonistidir (43). Ginkgolid A çalışmada yer

alan iki ayrı deney dizaynında, 6 mg/kg dozda (2 ml/kg hacimde) intraperitoneal (i.p.) olarak ve 6 µg/2.5 µl doz ve hacimde i.c.v. olarak 7 gün boyunca uygulandı.

Ginkgolid B: EGb 761'in ana bileşenlerinden biri olan Ginkgolid B'nin, MSS'de nöroprotektif etkilere sahip, güçlü bir PAF antagonisti olduğu bildirilmiştir (132). Ginkgolid B çalışmada, 6 mg/kg dozda (2 ml/kg hacimde) i.p. olarak 7 gün boyunca uygulandı.

Ginkgolid C: *Ginkgo biloba* yapraklarında % 5.4-6.6 içeriğe sahip terpen trilaktonlardan olan Ginkgolid C, trombosit agregasyonunu azaltma özelliğinden Alzheimer hastalığını iyileştirmeye kadar çok sayıda biyolojik fonksiyona sahip olduğu bildirilmiştir (133). Ginkgolid C çalışmada, 6 mg/kg dozda (2 ml/kg hacimde) i.p. olarak 7 gün boyunca uygulandı.

Bilobalid: EGb 761'in terpenoid fraksiyonunun ana bileşeni bilobalidin sinir dokusunda trofik ve koruyucu etkileri olduğu (134), iskemi sırasında ATP seviyelerini koruduğu ve mitokondriyal aktiviteyi artırdığı bilinmektedir (135). Bilobalid çalışmada, 6 mg/kg dozda (2 ml/kg hacimde) i.p. olarak 7 gün boyunca uygulandı.

MK-801 [(+) - 5-metil-10,11-dihidro-⁵H-dibenzo [a, d] siklohepten-5,10-imin maleat)]: Güçlü ve seçici, yarışmasız NMDA glutamat reseptör antagonisti, açık iyon kanal blokeri olarak NMDA reseptörlerine etki etmektedir. Deneylerde 10 µg/2.5 µl doz ve hacimde i.c.v. olarak 7 gün boyunca uygulandı.

CNQX (6-siyano-7-nitro kinoksalin-2,3-dion): Yarışmalı AMPA/kainat reseptör antagonistidir. Deneylerde 1 µg/2.5 µl doz ve hacimde i.c.v. olarak 7 gün boyunca uygulandı.

Nikardipin: L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokeridir. Deneylerde 50 µg/2.5 µl doz ve hacimde i.c.v. olarak 7 gün boyunca uygulandı.

5.3. Deney Gruplarının Dizaynı

Tez çalışması kapsamında EGb 761'in doza bağlı etkisinin incelenmesi, ortaya çıkabilecek etkinin hangi biyoaktif bileşenden kaynaklandığının belirlenmesi ve olası etkilerin mekanizmasının aydınlatılması amacıyla üç ayrı deney dizaynı yapıldı. Deneylerde kullanılan EGb 761'in dozu, uygulanma süresi ve yolu literatüre göre belirlenmiştir (134, 136-141). EGb 761'in muhtemel etkisinden sorumlu olabilecek

biyoaktif bileşenler ginkgolid A, B, C ve bilobalide ilişkin dozların, uygulanma süre ve yollarının belirlenmesinde yine literatürden faydalanılmıştır (131, 142, 143).

Deney gruplarının dizaynı ve bu gruplardaki hayvanlara yapılan işlemler şu şekildedir:

I. Deney Dizaynı

- Kontrol grubu (n=8): İçme suyu (2 ml/kg, 28 gün, o.g.)
- 50 mg EGb761 grubu (n=8): 50 mg/kg EGb 761 (2 ml/kg, 28 gün, o.g.)
- 100 mg EGb761 grubu (n=10): 100 mg/kg EGb761 (2 ml/kg, 28 gün, o.g.)
- 200 mg EGb761 grubu (n=8): 200 mg/kg EGb761 (2 ml/kg, 28 gün, o.g.)
- 400 mg EGb761 grubu (n=6): 400 mg/kg EGb761 (2 ml/kg, 28 gün, o.g.)

II. Deney Dizaynı

- Kontrol grubu (n=8): Distile su (% 5 DMSO) (2 ml/kg, 7 gün, i.p.)
- Ginkgolid A grubu (n=6): 6 mg/kg Ginkgolid A (2 ml/kg, 7 gün, i.p.)
- Ginkgolid B grubu (n=6): 6 mg/kg Ginkgolid B (2 ml/kg, 7 gün, i.p.)
- Ginkgolid C grubu (n=6): 6 mg/kg Ginkgolid C (2 ml/kg, 7 gün, i.p.)
- Bilobalid grubu (n=7): 6 mg/kg Bilobalid (2 ml/kg, 7 gün, i.p.)

III. Deney Dizaynı

- Kontrol grubu (n=6): Distile su (% 5 DMSO) (2.5 µl, 0.5 µl/dk, 7 gün, i.c.v.)
- Ginkgolid A grubu (n=6): 6 µg Ginkgolid A (2.5 µl, 0.5 µl /dk, 7 gün, i.c.v.)
- Nikardipin + Ginkgolid A grubu (n=6): 50 µg Nikardipin + 6 µg Ginkgolid A (2.5 µl, 0.5 µl/dk, 7 gün, i.c.v.)
- MK801 + Ginkgolid A grubu (n=7): 10 µg MK801 + 6 µg Ginkgolid A (2.5 µl, 0.5 µl/dk, 7 gün, i.c.v.)
- CNQX + Ginkgolid A grubu (n=8): 1 µg CNQX + 6 µg Ginkgolid A (2.5 µl, 0.5 µl/dk, 7 gün, i.c.v.)

I. deney dizaynı EGb 761'in etkili dozunu belirlemek için, II. deney dizaynı ise EGb 761'in etkisine aracılık eden aktif bileşenini belirlemek için tasarlandı. II. deney dizaynı bulgularının ön değerlendirmesi sonucunda, Ginkgolid A'nın diken-dalga deşarj sayısı ve süresi üzerinde daha etkili olduğu tespit edildi. Bu nedenle III. deney dizaynında etkileşim çalışmaları için Ginkgolid A kullanıldı. Ginkgolid A'nın bu etkiyi hangi mekanizma üzerinden gerçekleştirdiğini tespit etmek amacıyla III. deney dizaynında Ginkgolid A, NMDA glutamat reseptör antagonisti MK-801, AMPA/kainat reseptör antagonisti CNQX veya L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokeri nikardipin enjeksiyonundan 10 dakika sonra i.c.v. olarak yukarıda belirlenen dozlarda uygulandı. İntraserebroventriküler enjeksiyonlar esnek bir polietilen tüp aracılığıyla ICV kanüle bağlanabilen 25 µl'lik Hamilton mikroenjektör kullanılarak 0.5 µl/dk hızında 2.5 µl hacimde uygulandı.

Tez kapsamındaki çalışmalar elektrofizyoloji ve davranış kısımlarından oluşmaktadır ve sırasıyla aşağıdaki şekilde yürütülmüştür:

- Öncelikle WAG/Rij sıçanlar homojen bir şekilde dağıtılarak deney grupları oluşturuldu. Hayvanların ağırlığı her hafta tartılarak kaydedildi.
- Uygulanan kimyasal maddeler ve cerrahi uygulamanın lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla açık alan ve rotarod davranış testleri, EEG kayıt elektrotu ve ICV kanül yerleştirilmeden önce yapıldı.
- Tüm deney gruplarındaki hayvanlara cerrahi işlemle kalıcı EEG elektrotu ve III. deney dizaynı kapsamındaki hayvanlara hem EEG elektrotu hem de ICV kanül yerleştirildi.
- Cerrahi sonrası hayvanlar 1 hafta süreyle iyileşmeleri için bırakıldıktan sonra, cerrahi uygulamanın lokomotor aktivite üzerindeki etkisini incelemek amacıyla açık alan ve rotarod davranış testleri yapıldı.
- İlaç uygulaması öncesinde tüm gruplardaki WAG/Rij sıçanların absans nöbetlerine ilişkin parametreler 4 saat süren bazal EEG ile kaydedildi.
- İlaç uygulamasının ilk doz gününde 4 saatlik bir EEG kaydı yapıldı, ilk doz 1 saatlik EEG kaydı (bazal kayıt) sonrasında uygulanıp geri kalan 3 saatlik sürede kayda devam edildi. Bu sayede tek bir dozun etkisini değerlendirmek mümkün oldu.

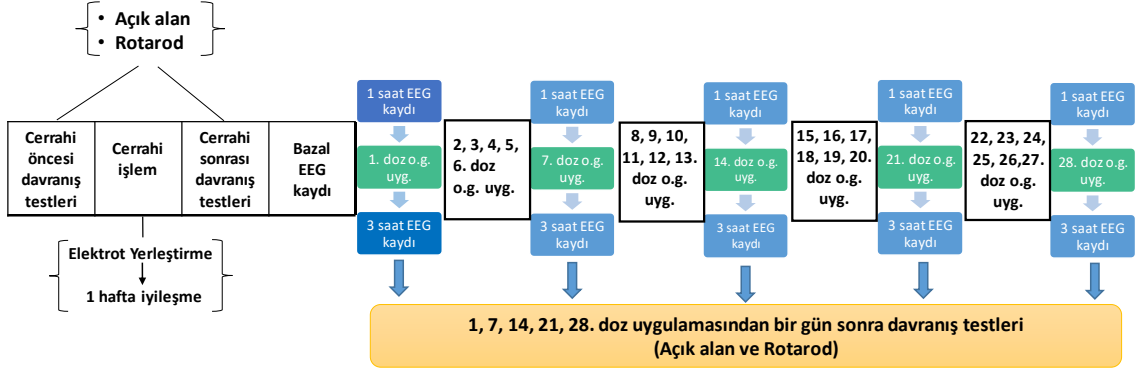
- İlaç uygulamasının ilk doz gününde EEG kaydı sonrası uygulanan kimyasalların lokomotor aktivite üzerindeki muhtemel etkilerini değerlendirmek amacıyla açık alan ve rotarod testleri yapıldı.
- Sonraki günlerde EGb 761'in dozları (I. deney dizaynı) o.g. yoluyla 28 gün, EGb 761'in biyoaktif bileşenleri (II. deney dizaynı) i.p. olarak 7 gün boyunca ve etkileşim çalışması (III. deney dizaynı) için kullanılan kimyasal maddeler de i.c.v. olarak 7 gün boyunca uygulandı (Resim 1).
- I. deney dizaynı kapsamında, 28 gün boyunca uygulanan EGb 761 dozlarının etkilerinin elektroensefalografik olarak araştırılması amacıyla ilk, ikinci ve üçüncü haftanın sonunda da EEG kaydı için aynı işlemler tekrar edildi. Aynı zamanda EGb 761 dozlarının WAG/Rij sıçanların lokomotor davranışlarına herhangi bir etkilerinin olup-olmadıklarının belirlenmesi amacıyla açık alan ve rotarod davranış testleri her hafta, EEG kayıt işleminden sonra yapıldı.
- Son doz gününde yine 4 saatlik bir EEG kaydı yapıldı ve önceki kayıtlara benzer şekilde son doz 1 saatlik EEG kaydı sonrasında uygulanıp 3 saatlik kayda devam edildi.
- Tüm deney hayvanlarına son doz ilaç uygulamasından sonra, lokomotor aktiviteyi değerlendirmek amacıyla açık alan ve rotarod davranış testleri yapıldı.



Resim 1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin deney hayvanlarına uygulanma yöntemleri. A: Oral-gavaj, B: intraperitoneal enjeksiyon, C: intraserebroventriküler enjeksiyon

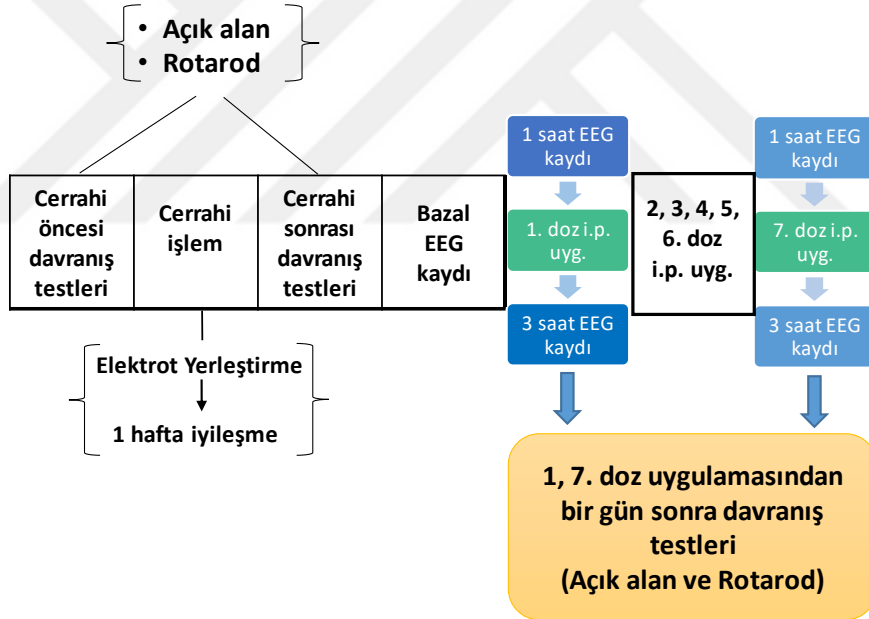
Çalışma sürecinde, I. deney dizaynı (Şekil 13), II. deney dizaynı (Şekil 14) ve III. deney dizaynı (Şekil 15) kapsamındaki deney gruplarında her bir hayvana uygulanan işlem ve testler deney akış diyagramı şeklinde gösterilmiştir.

I. Deney Dizaynı



Şekil 13. I. Deney dizaynına ilişkin işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı

II. Deney Dizaynı

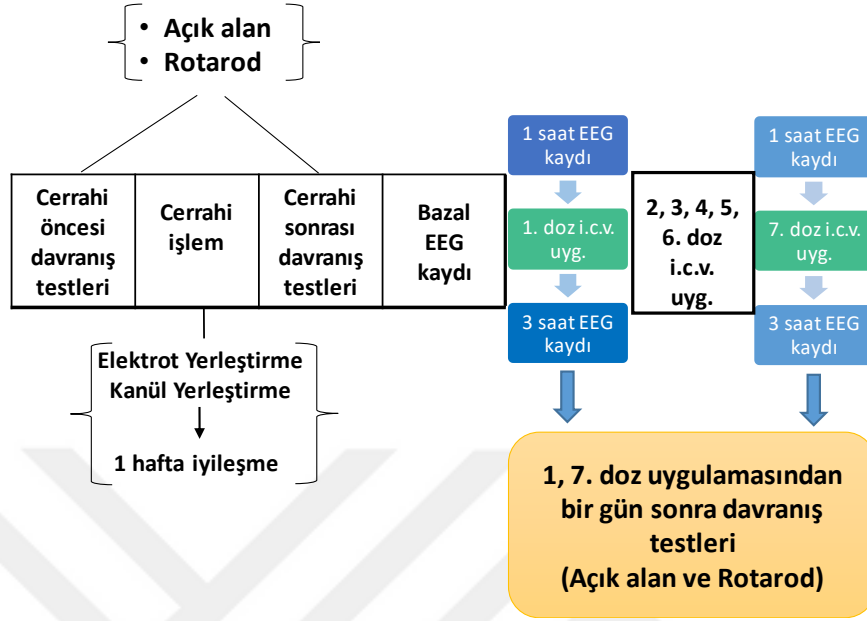


Şekil 14. II. Deney dizaynına ilişkin işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı

5.4. EEG Elektrot ve ICV Kanül Yerleştirilmesi

Cerrahi işlemden yaklaşık 12 saat önce aç bırakılan WAG/Rij sıçanlar, ketamin hidroklorür (90 mg/kg; Ketazol®; Richterpharma)/ksilazin hidroklorür (10 mg/kg; Rompun®; Bayer) kombinasyonunun intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezide alındı.

III. Deney Dizaynı



Şekil 15. III. Deney dizaynına ilişkin işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı

Anestezi sağlandıktan sonra başının üst kısmında iki kulak arasındaki tüyler temizlendi ve kafası stereotaksik cihaza sabitlendi (Stoelting Instruments, Wood Dale, IL, USA). Hayvanın kafa derisi bistüri ile rostro-kaudal doğrultuda, orta hattan yaklaşık 3 cm uzunluğunda insize edilerek gerekli yumuşak doku ekartasyonu sağlandı. Bregma noktası görünür hale getirildikten sonra iki adet paslanmaz çelik vida, EEG elektrotu ve ICV kanül (III. deney dizaynındaki hayvanlar için) ile birlikte dental akriliği kraniyuma sabitlemek için iki hemisfer üzerine birer tane olacak ve kortekse bası yapmayacak şekilde epidural olarak yerleştirildi. Tripolar EEG elektrotunun (MS333/2A, Plastics One, Roanoke, VA, USA) aktif elektrot uçlarından bir tanesi sol frontal korteks üzerine Bregma'ya göre AP +2.0 mm ve L 3.5 mm, ikinci aktif elektrot sol parietal korteks üzerine Bregma'ya göre AP -6.0 mm ve L 4.0 mm ve referans elektrot ise Lambda'nın 2 mm posteriyoruna serebellum üzerinde ve orta hatta yerleştirildi (Paxinos ve Watson 1998). Tripolar EEG elektrot uçları epidural olarak yerleştirildikten sonra akrilik ile kraniyuma sabitlendi. III. deney dizaynı kapsamındaki gruplara EEG elektrotu ile birlikte ICV kanül (C313 GRL/SPC, Plastics One, Roanoke, VA, USA) yerleştirildi. ICV kanül sağ korteks üzerine Bregma'ya göre AP -0.8 mm, L 1.5 mm ve DV +3.5 mm olacak

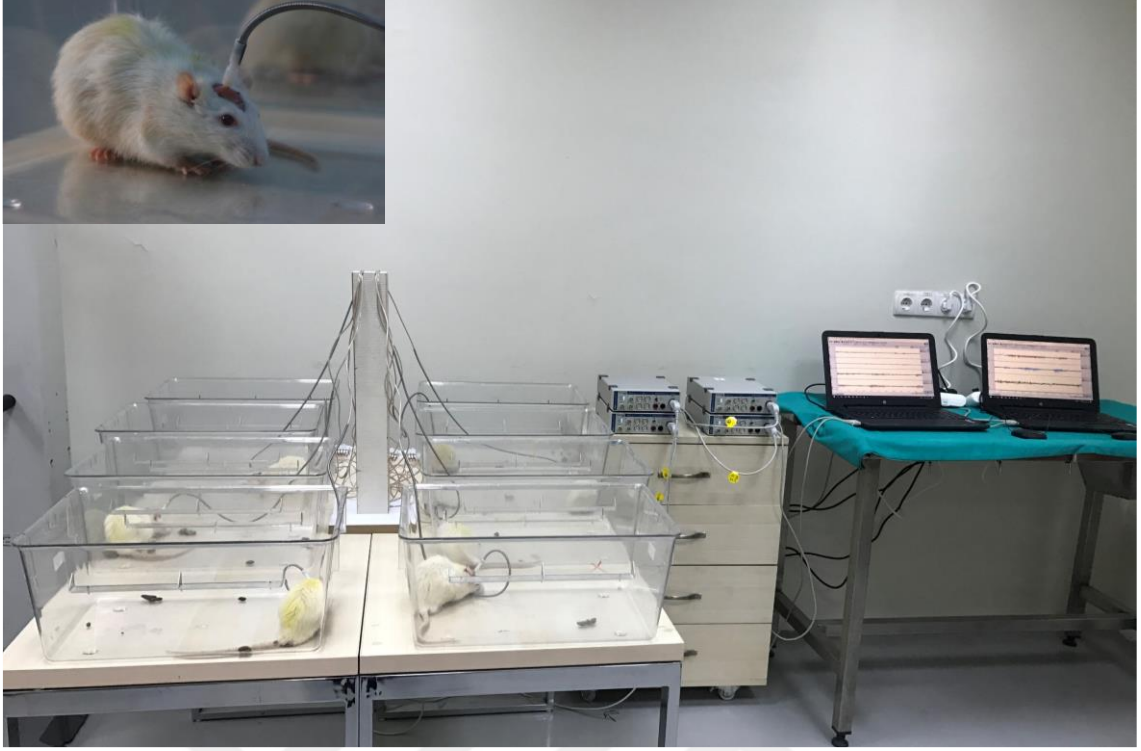
şekilde yerleştirildi (Paxinos ve Watson 1998). Elektrot ve ICV kanül akrilik ile sabitlendikten sonra insizyon bölgeleri % 10'luk iyot çözeltisi ile temizlendi ve hayvanlar ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. EEG elektrotu ve ICV kanülün sabitlenmesine ilişkin işlemler Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2. Deney hayvanlarına uygulanan cerrahi işlemler. A: Kalıcı EEG elektrotun yerleştirilmesi, B: EEG elektrot ile birlikte ICV kanülün yerleştirilmesi

5.5. Elektrofizyolojik Kayıt İşlemleri

EEG kayıtları 2 ayrı bilgisayara bağlı 4 adet elektrofizyolojik veri kazanım ünitesi (PowerLab 26T, ADInstruments, Sydney, Australia) kullanılarak gerçekleştirildi. Sekiz adet pleksiglas gözlem kafesine ayrı ayrı yerleştirilen sıçanların EEG elektroduna EEG kablosu bağlanarak hayvanların 30 dk süreyle ortam ve kablolarla adaptasyonu sağlandı. Adaptasyon sonrası aynı anda 8 tane WAG/Rij sıçandan serbest hareket esnasında EEG kaydı alındı. EEG sinyalleri analog ve dijital filtreler yardımı ile 0.1-100 Hz aralığında ve 1024 Hz örneklem hızında kaydedildi. EEG kayıtları için LabChart 8.0.7 (ADInstruments, Sydney, Australia) yazılımı kullanıldı. Kayıt işlemleri sirkadiyen ritmin etkisini önlemek ve azaltmak için saat 10.00-15.00 arasında gerçekleştirildi (Resim 3).

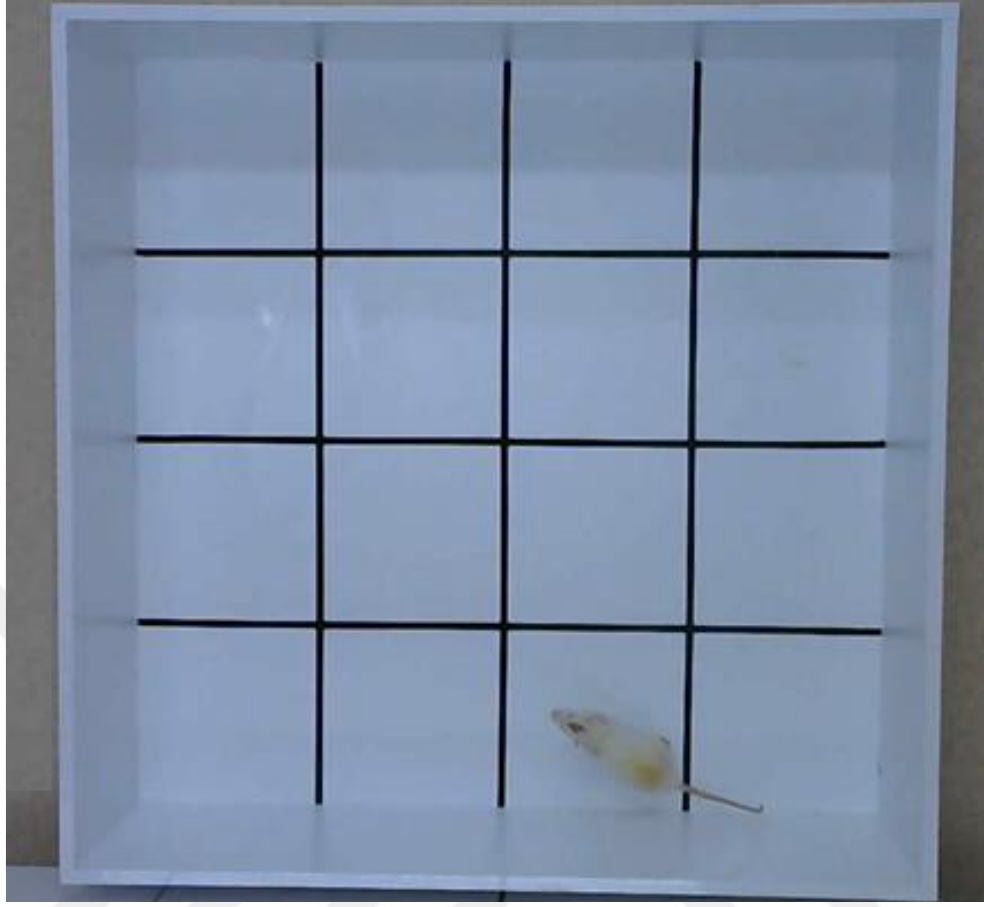


Resim 3. Elektrofizyolojik kayıt süreci

5.6. Davranış Testleri

Açık Alan Testi

Açık alan düzeneği, zemini 16 eşit kareye bölünmüş, üstü açık ve 100 x 100 x 30 cm (en x boy x yükseklik) ebatlarında bir davranış test düzeneğidir (Resim 4). Sıçanlar düzeneğe daha önce belirlenen bir köşeden bırakılarak bilgisayara bağlı bir kamera yardımıyla 5 dakika boyunca gözlemlendi ve kaydedildi. Deney sonrasında elde edilen video görüntüleri bilgisayar ortamında incelenerek ve her bir hayvanın lokomotor aktivitesini değerlendirmek için, kat ettiği kare sayısı ve şaşlanma (iki ayağının üzerine kalkarak etrafı araştırma davranışı) sayısı belirlendi. Ayrıca sıçanların anksiyete düzeyini belirlemek için defekasyon sayısı da tespit edildi. Bir önceki hayvana ait kokunun daha sonraki hayvanın davranışlarını etkilememesi için, düzenek % 30'luk etil alkol solüsyonu ile temizlendi (144,145).



Resim 4. Açık alan test düzeneği

Rotarod Testi

Rotarod testi iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada 1dk süre ile 5 rpm hız uygulanan sıçanların rotarod düzeneğine alışmaları sağlandı. Bu işlem 10 dakika arayla 3 kez tekrar edildi. İkinci aşamada, 5 rpm hızla hareket eden rotarod düzeneği üzerine sıçanlar yerleştirildikten sonra, 30 saniyede 12 rpm dönüş hızına çıkan silindirik platformdan sıçanların zemine düşme zamanına kadar işleme devam edildi. Sıçanın platformda kalma süresi (latens) kaydedildi. Zemine düşmeyen ve platformda kalmaya devam eden sıçanlar için en fazla 300 sn beklendikten sonra işlem sonlandırıldı ve latens 300 sn olarak kaydedildi. Her işlem sonrası test düzeneğinin silindirik platform ve zemini % 30'luk alkolle silindi (Resim 5).



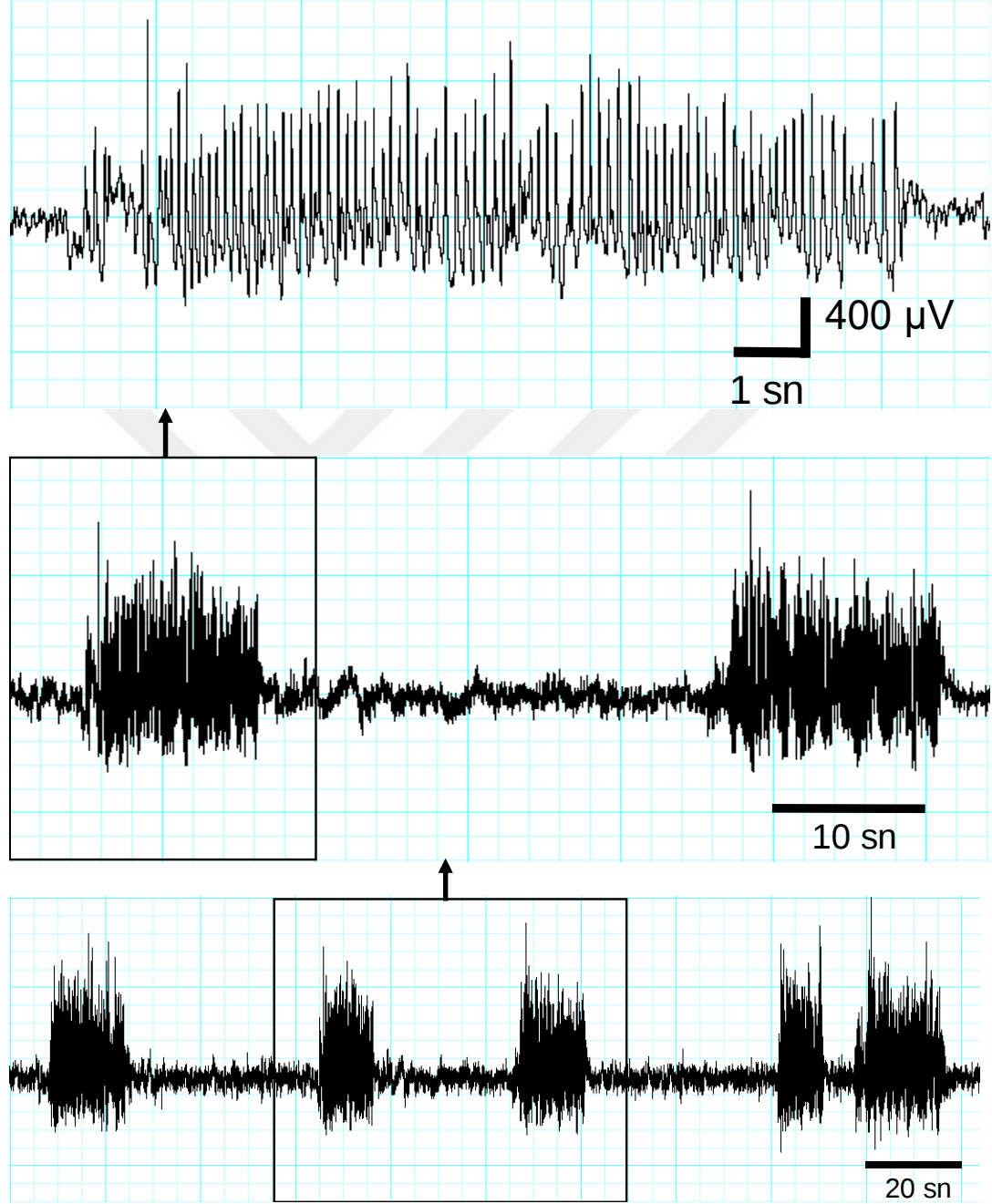
Resim 5. Rotarod test cihazı

5.7. İstatistiksel Yöntem

WAG/Rij sıçanlardan elde edilen EEG kayıtlarındaki diken-dalga deşarjlarının sayısı ve süresi önceden tanımlanan kriterlere göre tespit edildi (114). Bir diken-dalga deşarjı, en az bir saniye süren, keskin, asimetrik, büyük-genlikli diken ve yavaş dalgaların karakteristik bir zinciri olarak tanımlanmaktadır. Sunulan tez çalışmasındaki veri analizi için en az 1 saniye süren, bazal EEG'den iki kat daha yüksek bir genliğe sahip ve 7-10 Hz frekanslı diken-dalga kompleksinin ilk ve son diken sapması, bir diken-dalga deşarjının başlangıcı ve sonu olarak kabul edildi (146). Şekil 16'da WAG/Rij sıçanlardan elde edilen EEG kaydı ve EEG'ye yansıyan diken-dalga deşarjları gösterilmektedir.

WAG/Rij sıçanların absans nöbetlerine ilişkin epileptik DDD parametrelerine ait elektrofizyolojik veriler ve açık alan ve rotarod davranış testlerine ait veriler SPSS yazılımı (V22 SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Verilerin normal dağılımına uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Elde edilen tüm elektrofizyolojik ve davranış verileri normal dağılıma uymadıkları için gruplar arası karşılaştırmalar (davranış verileri için) Kruskal-Wallis varyans analizi sonrası Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalar (elektrofizyolojik veriler için) ise Friedman testi

sonrası Wilcoxon İşaret testi kullanılarak yapıldı. Metin içerisinde ve grafiklerde veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 16. WAG/Rij sıçanlardan elde edilen EEG kaydı ve diken-dalga deşarjları

6. BULGULAR

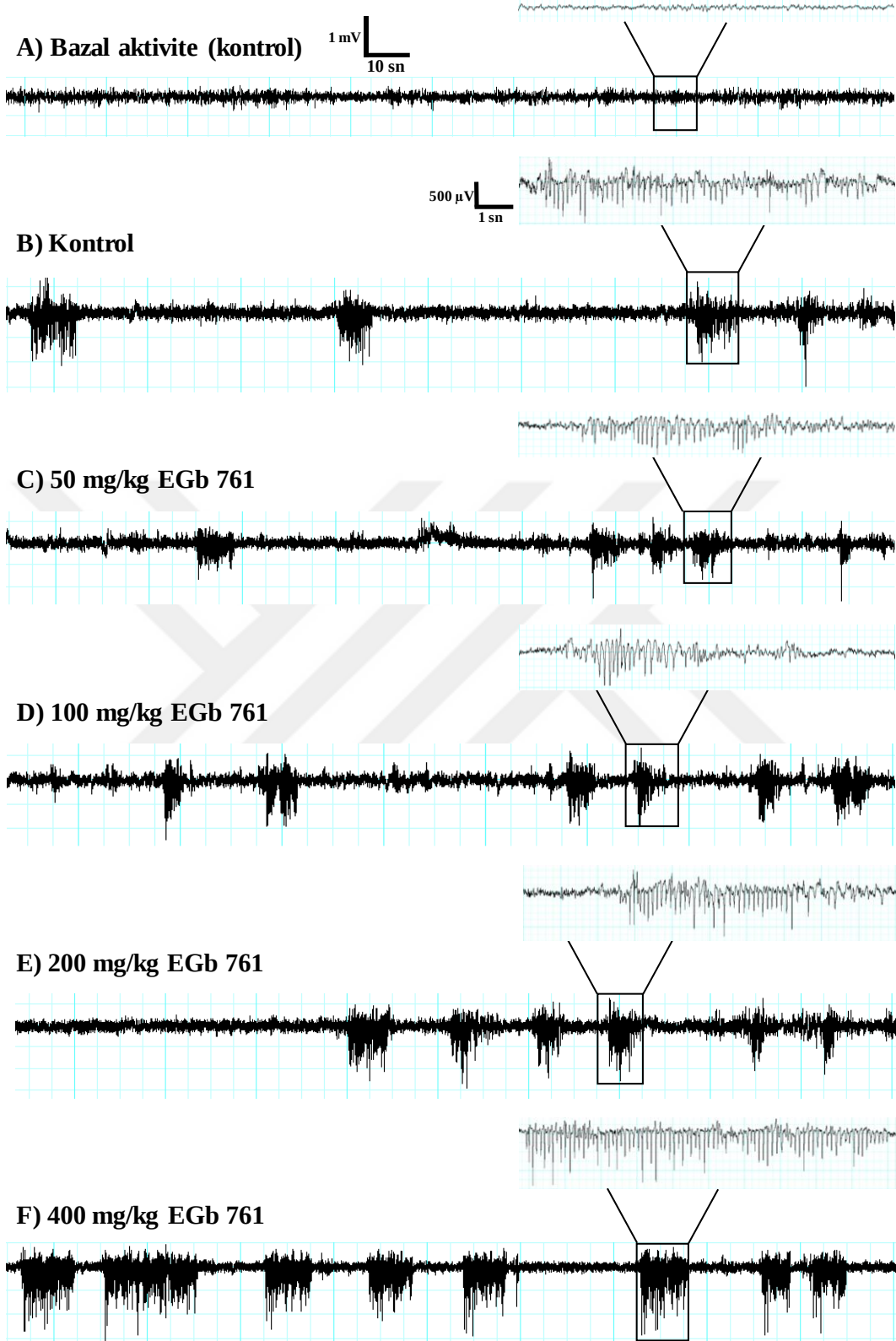
EGb 761 dozları ve EGb 761'in etken bileşenleri ginkgolid A, B, C ve bilobalidin absans nöbetler üzerindeki etkileri ve muhtemel etkilere ilişkin mekanizma *in vivo* elektrofizyolojik yöntem kullanılarak tanımlanan dönemlerde dört saat süreyle kaydedilen EEG verileri üzerinden değerlendirildi. WAG/Rij sıçanların EEG kayıtlarından elde edilen absans nöbetlere ilişkin epileptik DDD parametreleri DDD sayısı, toplam DDD süresi ve ortalama DDD süresi şeklinde rakamsal verilere dönüştürüldü. Dört saat süreyle kaydedilen EEG, madde uygulaması öncesi bir saat ve madde sonrası üç saat olacak şekilde bölümlendi. Veriler 30, 60, 120 ve 180 dk'lık zaman dilimleri şeklinde ifade edildi ve dilimlerde meydana gelen DDD sayısı, toplam DDD süresi ve ortalama DDD süresi hesaplanarak istatistiksel karşılaştırmaya tabi tutuldu. Absans epilepsiye ilişkin istatistiksel analizde kullanılan parametreler DDD sayısı, toplam DDD süresi ve ortalama DDD süresi olarak belirlendi.

WAG/Rij sıçanlarda DDD'lerin ifadesi ve görülme sıklığı üzerinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı ve bu deney hayvanları arasında bir çeşitliliğin olduğu varsayılmaktadır (147,148). Sunulan çalışmada WAG/Rij sıçanlar arasındaki DDD'lerin ifadesi ve görülme sıklığına ilişkin farklılıkların analizleri etkilememesi için gruplar arası karşılaştırma yerine grup içi karşılaştırma yapılarak her grup kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldı.

6.1. EGb 761 Dozlarının Epileptik Diken-Dalga Deşarjlarına ve Davranış Parametrelerine Etkileri

6.1.1. EGb 761 Dozlarının Epileptik Diken-Dalga Deşarjlarına Etkileri

I. deney dizaynı kapsamında 50, 100, 200 ve 400 mg/kg EGb 761 dozları o.g. yoluyla 28 gün boyunca uygulandı ve 1. doz, 7. doz, 14. doz, 21. doz ve 28. dozun uygulandığı günlerde EEG kaydı alınarak epileptik DDD parametreleri tespit edildi. İlaç uygulaması öncesinde tüm gruptaki WAG/Rij sıçanların absans nöbetlerine ilişkin epileptik DDD parametreleri, 4 saat süreyle kaydedilen bazal EEG verileri üzerinden saptandı. I. Deney dizaynına ilişkin gruptan elde edilen EEG trase örnekleri ve diken-dalga deşarjları Şekil 17'de gösterilmektedir.



Şekil 17. I. Deney dizaynına ilişkin gruplardan elde edilen EEG trase örnekleri ve diken-
dalga deşarjları

6.1.1.1. EGb 761 Dozlarının Diken-Dalga Deşarj Sayısına Etkisi

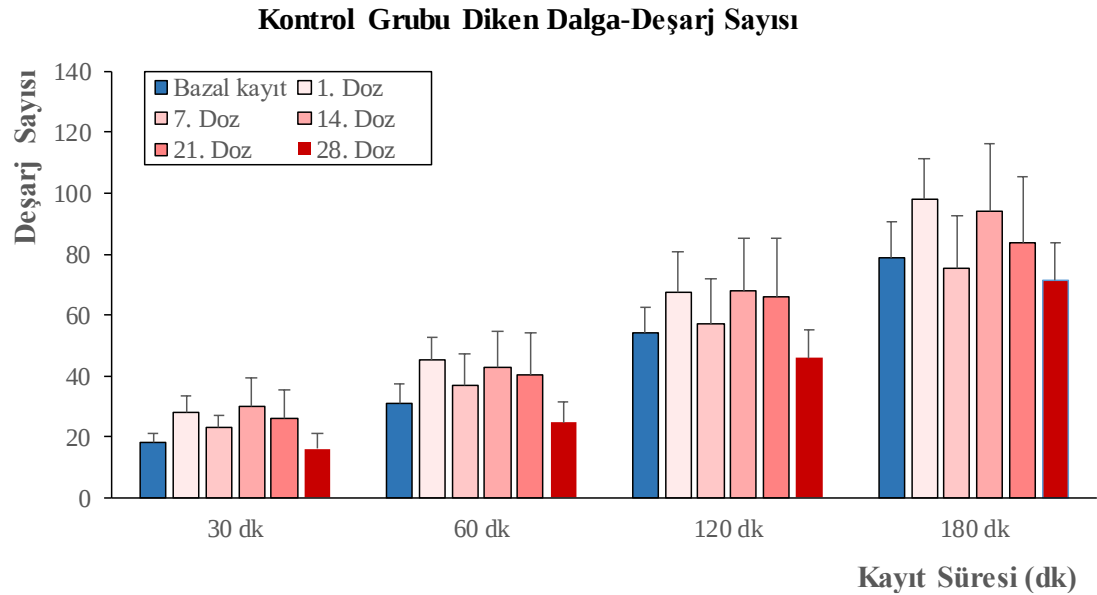
Kontrol grubunda 1, 7, 14, 21 ve 28. doz sonrası DDD sayısı 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$; Şekil 18).

50 mg/kg EGb 761 grubunda 1, 7, 14, 21 ve 28. doz sonrası DDD sayısı 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ($p>0.05$; Şekil 19).

100 mg/kg EGb 761 grubunda 21. doz sonrası DDD sayısının 120 dk kayıt boyunca kendi bazal değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0.05$; Şekil 20).

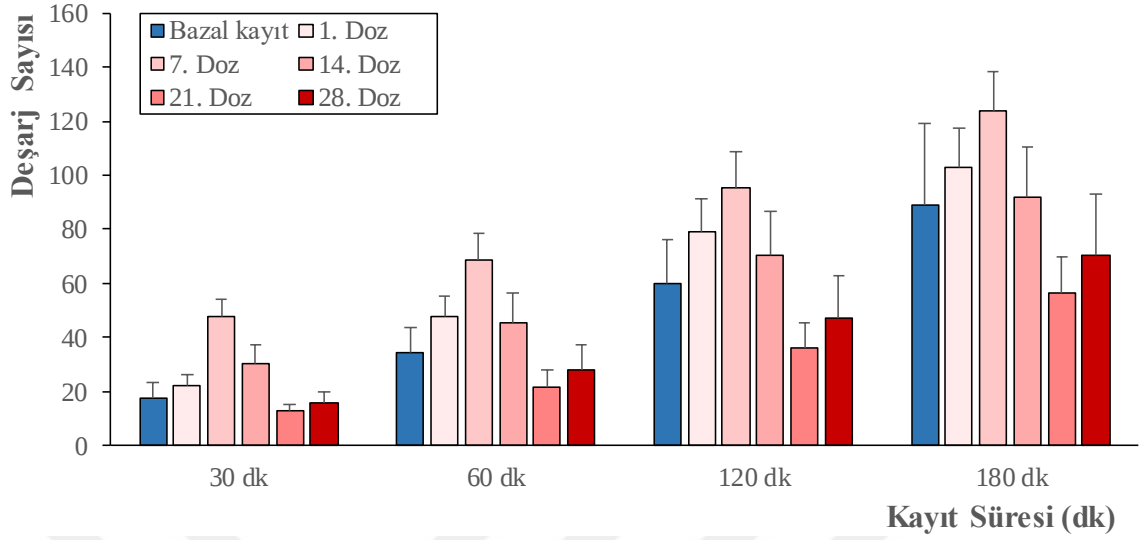
200 mg/kg EGb 761 grubunda 1. ve 7. doz sonrası DDD sayısının 30 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal değerine göre anlamlı düzeyde arttığı ($p<0.05$), bununla birlikte 28. doz sonrası DDD sayısının 180 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal değerine göre anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.05$; Şekil 21).

400 mg/kg EGb 761 grubunda 1. doz sonrası DDD sayısının 30 dk'lık kayıt süresinde, 1. ve 7. doz sonrası DDD sayısının ise 60 dk, 120 dk ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p<0.05$; Şekil 22).



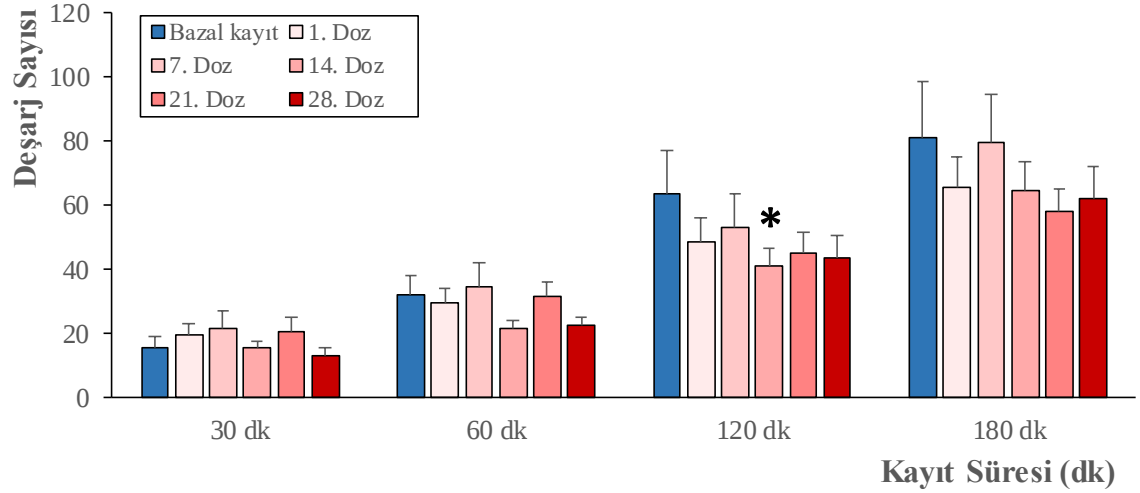
Şekil 18. Kontrol grubunda diken-dalga deşarj sayısı

50 mg EGb 761'in Diken Dalga-Deşarj Sayısına Etkisi



Şekil 19. 50 mg/kg EGb 761'in diken-dalga deşarj sayısına etkisi

100 mg EGb 761'in Diken-Dalga Deşarj Sayısına Etkisi

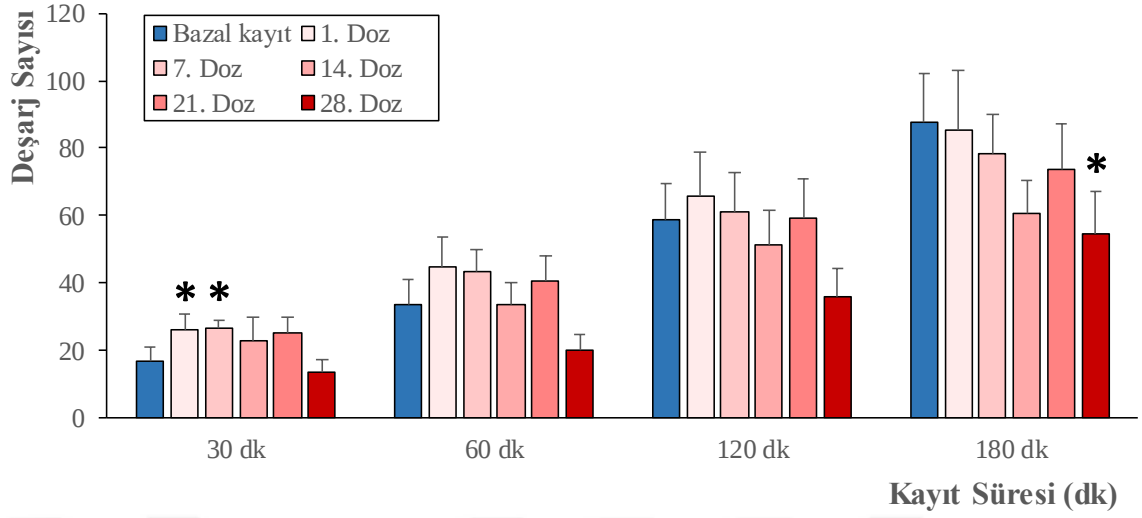


Şekil 20. 100 mg/kg EGb 761'in diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

6.1.1.2. EGb 761 Dozlarının Toplam Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi

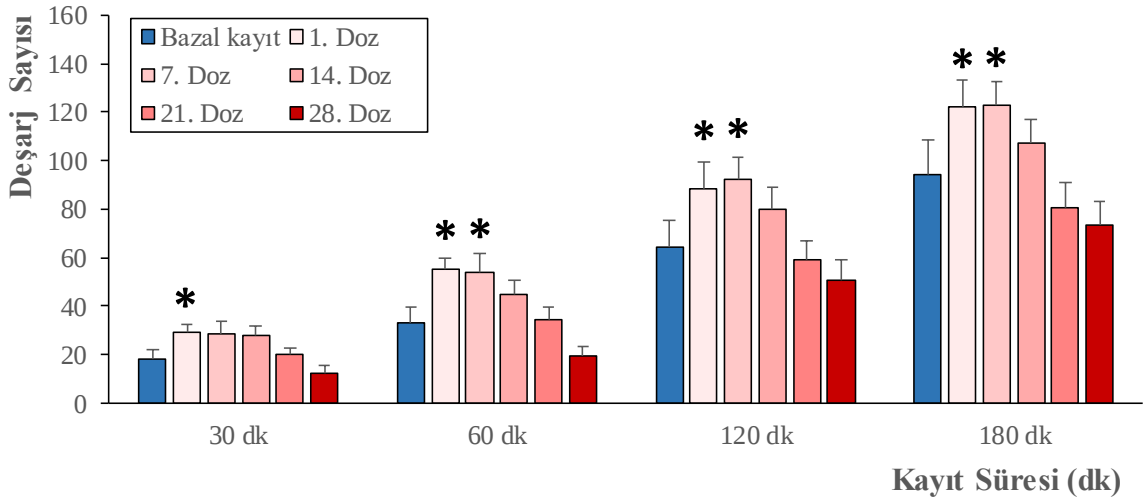
Kontrol, 50 ve 100 mg/kg EGb 761 grubunda 1. doz, 7. doz, 14. doz, 21. doz ve 28. doz toplam DDD süresi 30 dk, 60 dk, 120 dk, ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$; Şekil 23-25).

200 mg EGb 761'in Diken-Dalga Deşarj Sayısına Etkisi



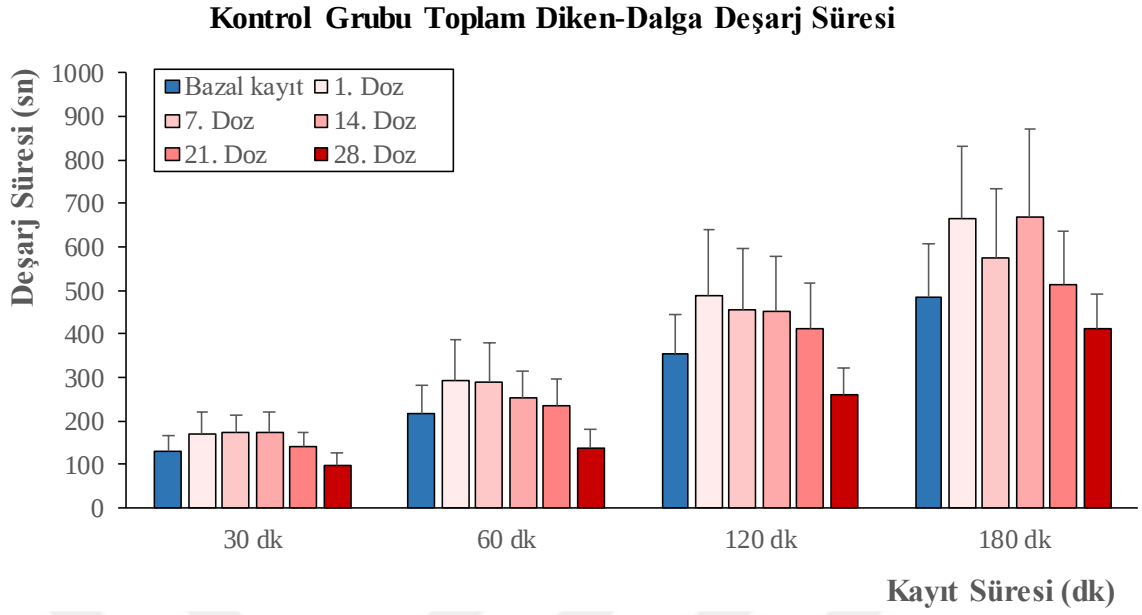
Şekil 21. 200 mg/kg EGb 761'in diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

400 mg EGb 761'in Diken-Dalga Deşarj Sayısına Etkisi

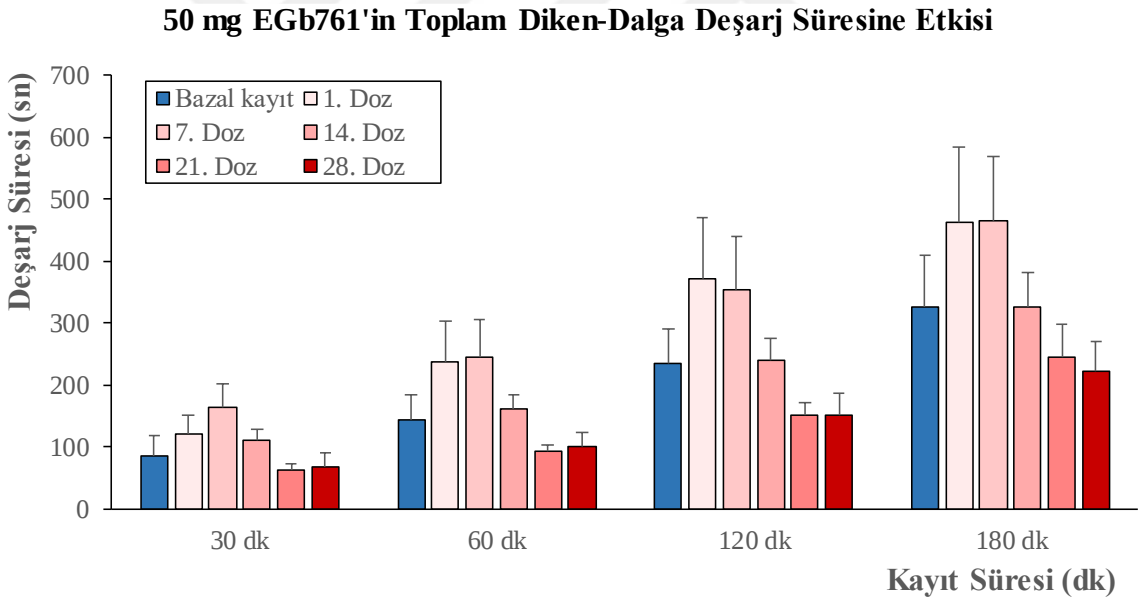


Şekil 22. 400 mg/kg EGb 761'in diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

200 mg/kg EGb 761 grubunda 1 ve 7. doz sonrası toplam DDD süresinin 30 ve 60 dk'lık kayıt süreleri ve 7. doz sonrasına ilişkin toplam DDD süresinin ise 120 dk'lık kayıt süresi kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı ($p < 0.05$), diğer dozlarda ise anlamlı düzeyde bir farkın bulunmadığı tespit edildi (Şekil 26).



Şekil 23. Kontrol grubunda toplam diken-dalga deşarj süresi

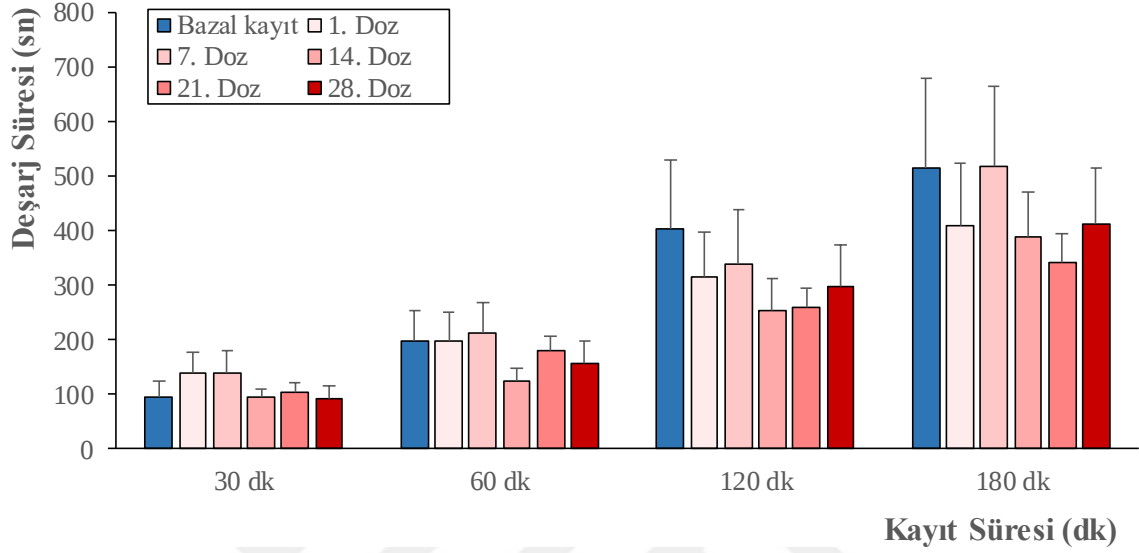


Şekil 24. 50 mg/kg EGb 761'in toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi

400 mg/kg EGb 761 grubunda 1, 7 ve 14. dozlara ilişkin 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresinin kendi bazal değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$). Bazal, 1, 7, 14, 21 ve 28. doz sonrası toplam DDD süresinin 180 dk'lık kayıt süresindeki değerleri sırasıyla 421 ± 68 , 648 ± 68 , 666 ± 68 ,

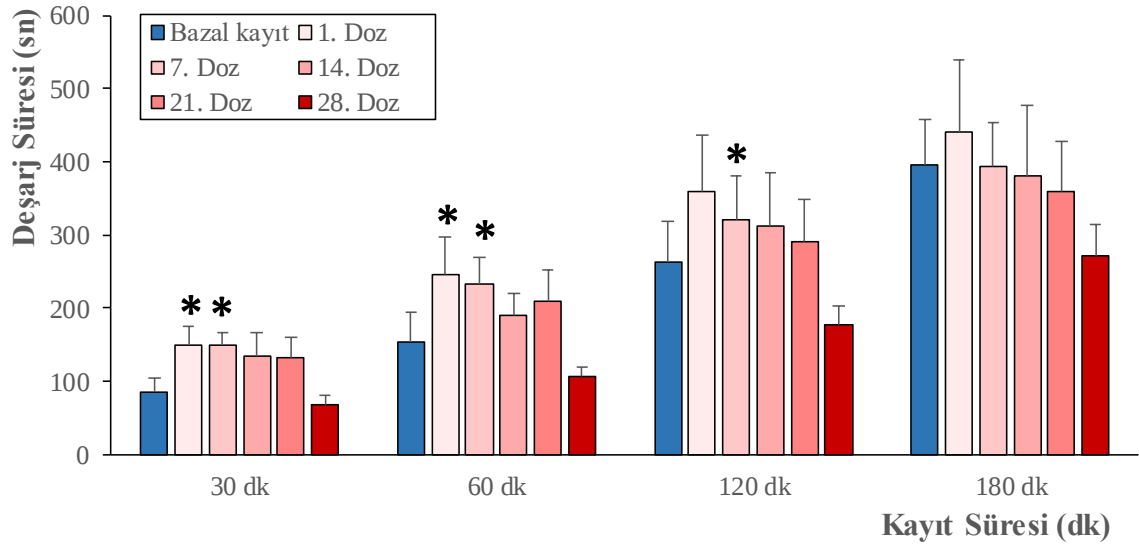
679±103, 444±68 ve 351±46 sn olduğu saptandı. 21. ve 28. doz sonrası toplam DDD süresinin tüm kayıt sürelerinde bazal değerlerine indiği görüldü (Şekil 27).

100 mg EGb761'in Toplam Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi



Şekil 25. 100 mg/kg EGb 761'in toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi

200 mg EGb761'in Toplam Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi



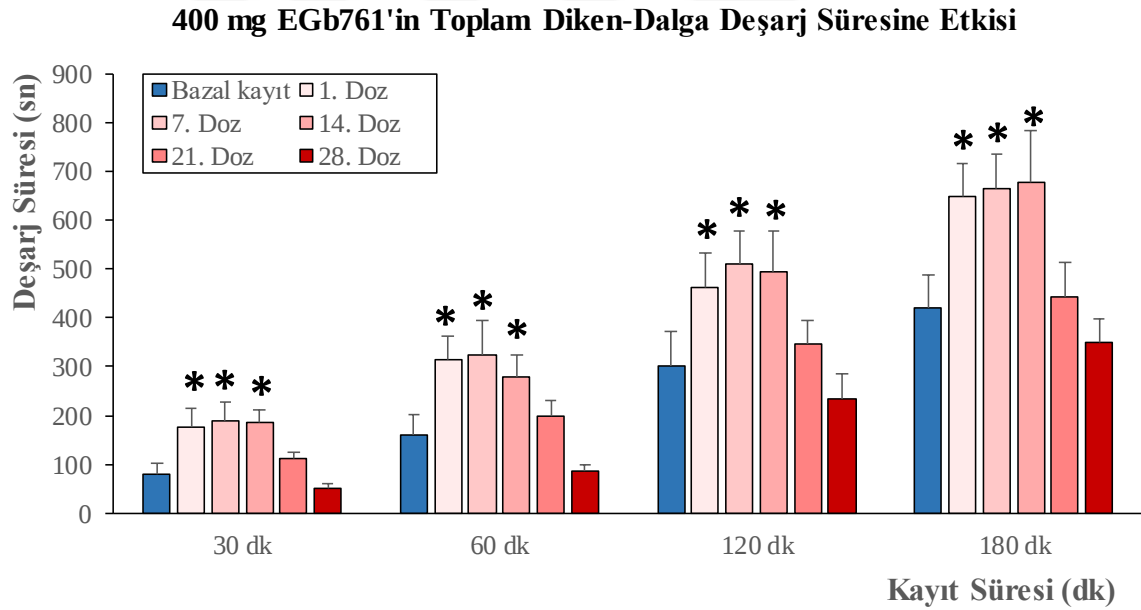
Şekil 26. 200 mg/kg EGb 761'in toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre p< 0.05)

6.1.1.3. EGb 761 Dozlarının Ortalama Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi

Kontrol ve 50 mg/kg EGb 761 gruplarında 1, 7, 14, 21 ve 28. dozlara ilişkin elde edilen ortalama DDD sürelerinin 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$; Şekil 28-29).

100 mg/kg EGb 761 grubunda ortalama DDD süresinin 7 ve 21. doz sonrası 30 dk'lık kayıt süresinde, 21. doz sonrası ise 60 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p<0.05$; Şekil 30).

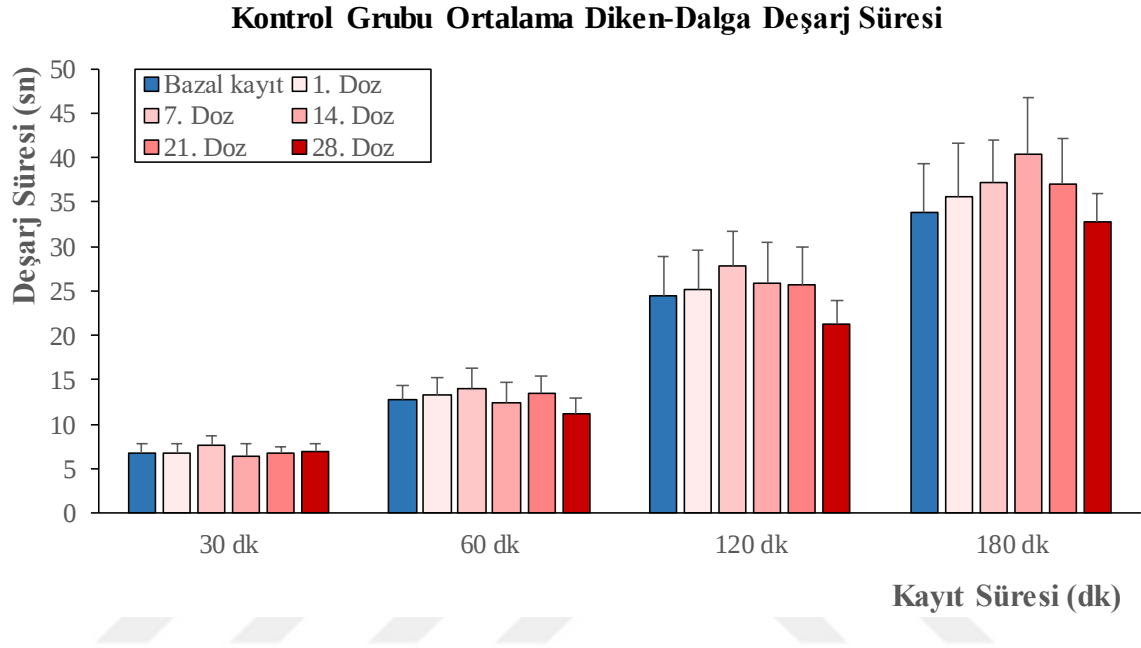
100 mg/kg EGb 761 grubunda ortalama DDD süresinin 7 ve 21. doz sonrası 30 dk'lık kayıt süresinde, 21. doz sonrası ise 60 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p<0.05$; Şekil 30).



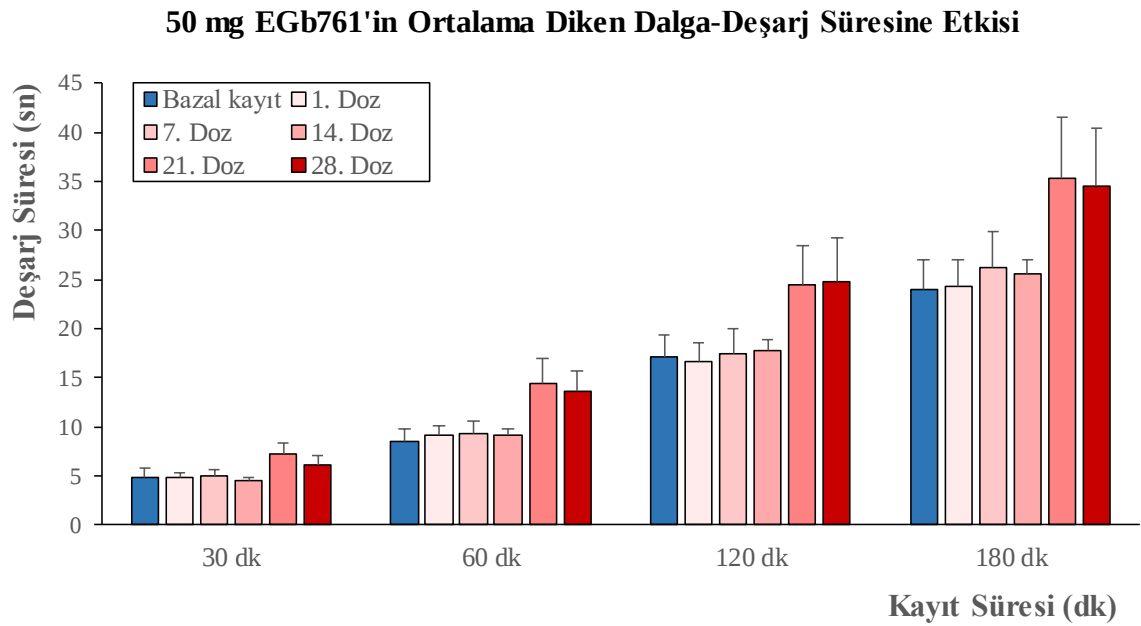
Şekil 27. 400 mg/kg EGb 761'in toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p<0.05$)

100 mg/kg EGb 761 grubunda ortalama DDD süresinin 7 ve 21. doz sonrası 30 dk'lık kayıt süresinde, 21. doz sonrası ise 60 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p<0.05$; Şekil 30).

400 mg/kg EGb 761 grubunda 1, 7, 14 ve 21. doz sonrası 30 dk'lık kayıt süresinde ortalama DDD süresinin kendi bazal kayıt değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$). 1. doz sonrası 60 dk'lık kayıt süresinde, 1 ve 7. doz sonrası ise 180 dk'lık kayıt süresinde ortalama DDD süresinin kendi bazal değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$; Şekil 32).

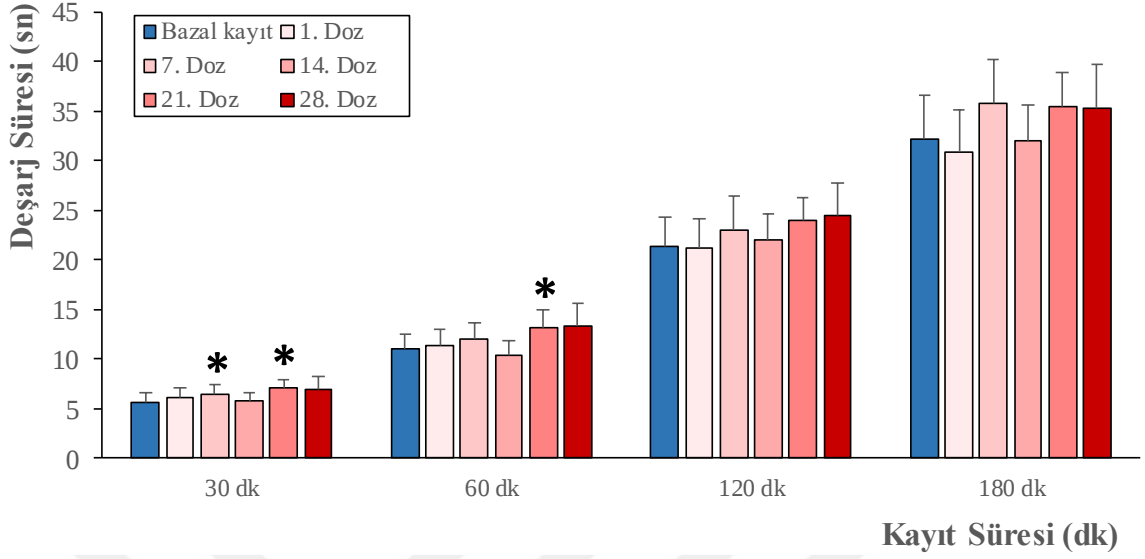


Şekil 28. Kontrol grubunda ortalama diken-dalga deşarj süresi



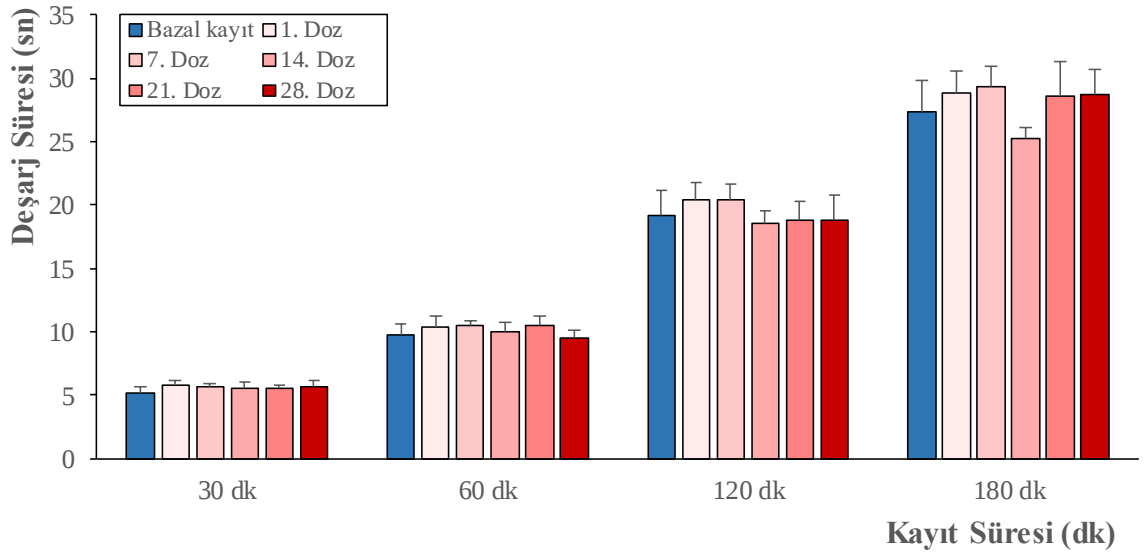
Şekil 29. 50 mg/kg EGb 761'in ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi

100 mg EGb761'in Ortalama Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi



Şekil 30. 100 mg/kg EGb 761'in ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

200 mg EGb761'in Ortalama Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi



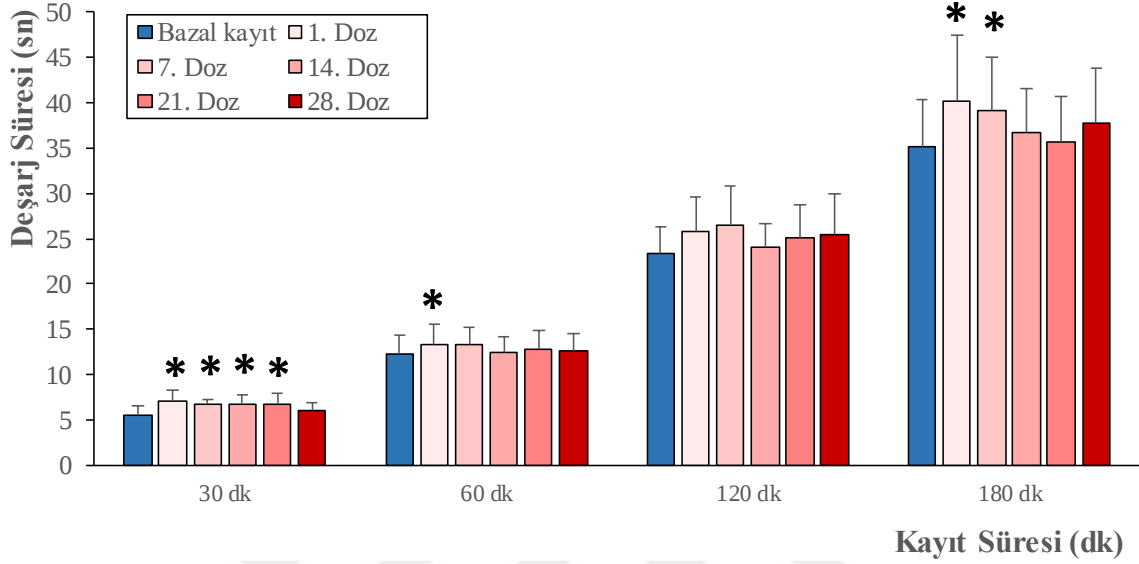
Şekil 31. 200 mg/kg EGb 761'in ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi

6.1.2. EGb 761 Dozlarının Davranış Parametrelerine Etkileri

Deneylerde cerrahi işlemin lokomotor davranışa herhangi bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla cerrahi işlem öncesi ve sonrası ve ayrıca 28 gün boyunca oral gavaj ile uygulanan EGb 761 dozlarının lokomotor aktivite üzerindeki

etkilerini değerlendirmek amacıyla da her hafta EEG kayıt işleminden sonra WAG/Rij sıçanlara açık alan ve rotarod davranış testleri uygulandı.

400 mg EGb761'in Ortalama Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi



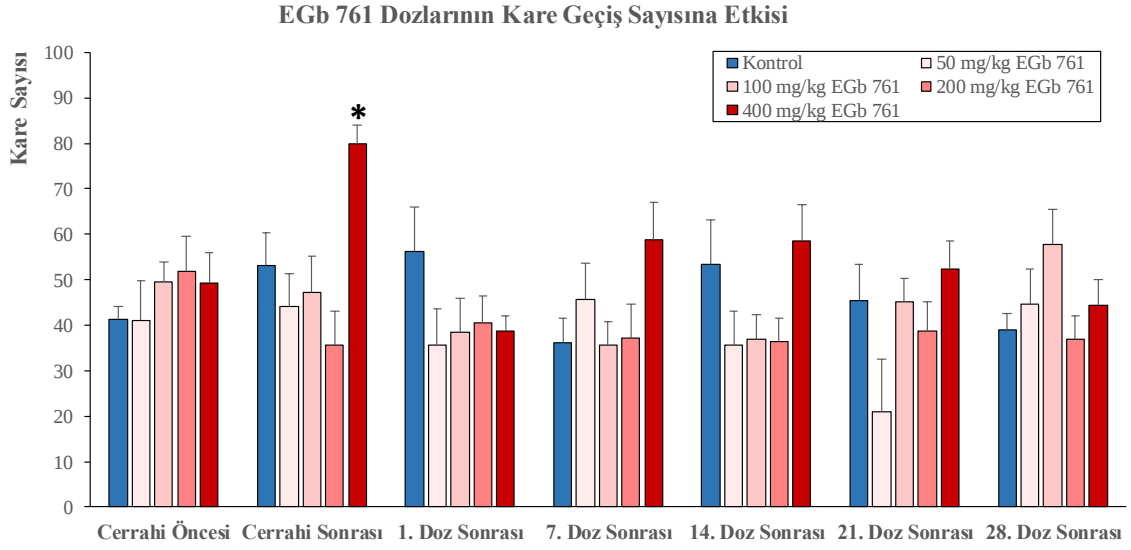
Şekil 32. 400 mg/kg EGb 761'in ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

6.1.2.1. EGb 761 Dozlarının Açık Alan Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri

Lokomotor etkinliğin incelenmesi için sıçanların düzener üzerinde kare geçiş sayıları ve araştırmacı hareket olarak da arka ayakları üzerinde şahlanma sayıları skorlandı. Deney sırasındaki artmış defekasyon sayısı ise anksiyete bulgusu olarak kabul edildi.

EGb 761 Dozlarının Kare Geçiş Sayısına Etkisi

Kare geçiş sayısı açısından kontrol grubu ile EGb 761 doz gruplarının cerrahi işlem öncesi, 1. doz, 7. doz, 14. doz, 21. doz ve 28. doz sonraları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın bulunmadığı, bununla birlikte cerrahi işlem sonrasında 400 mg/kg EGb 761 uygulanacak olan grupta kare geçiş sayısının istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$; Şekil 33).



Şekil 33. EGb 761 dozlarının açık alan testinde kare geçiş sayısına etkileri (* kontrol grubuna göre $p<0.05$)

EGb 761 Dozlarının Şahlanma Sayısına Etkisi

400 mg/kg EGb 761'in 7. ve 21. dozlardan sonra şahlanma sayısını kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artırdığı tespit edildi ($p<0.05$ ve $p<0.01$). Bununla birlikte 100 mg/kg EGb 761'in 14. dozu sonrasında şahlanma sayısının istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.05$; Şekil 34).

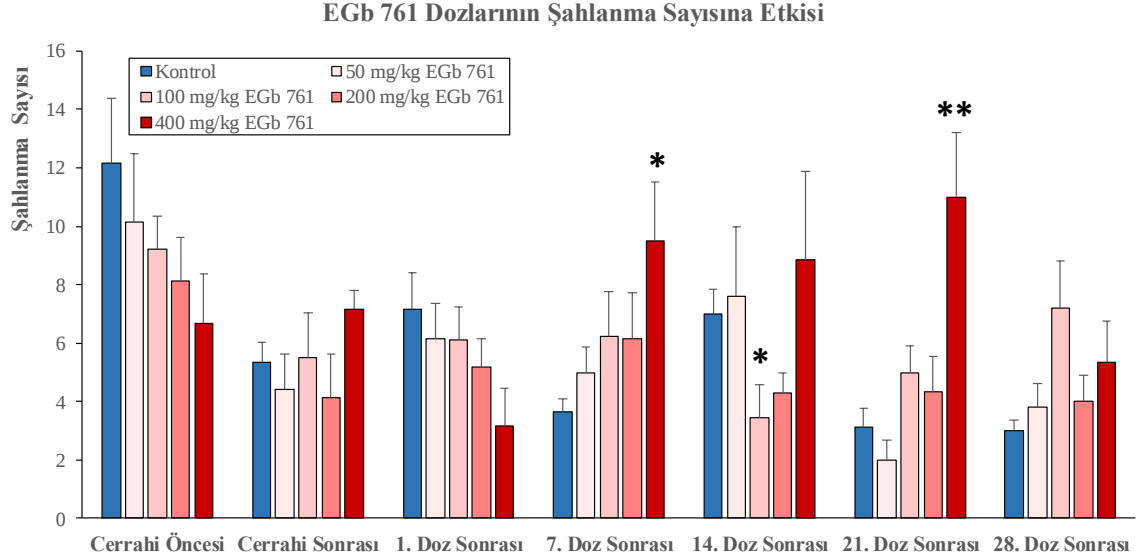
EGb 761 Dozlarının Defekasyon Sayısına Etkisi

Açık alan testinde defekasyon sayısı açısından kontrol grubu ile EGb 761 gruplarının 1. doz, 7. doz, 14. doz, 21. doz ve 28. doz sonraları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında aralarında anlamlı düzeyde bir farkın bulunmadığı tespit edildi. Bununla birlikte cerrahi işlem öncesi EGb 761 dozları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 400 mg/kg EGb 761'in defekasyon sayısının istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.05$). Cerrahi işlem sonrası ise 50 ve 100 mg/kg EGb 761 gruplarında defekasyon sayısının azaldığı tespit edildi ($p<0.05$; Şekil 35).

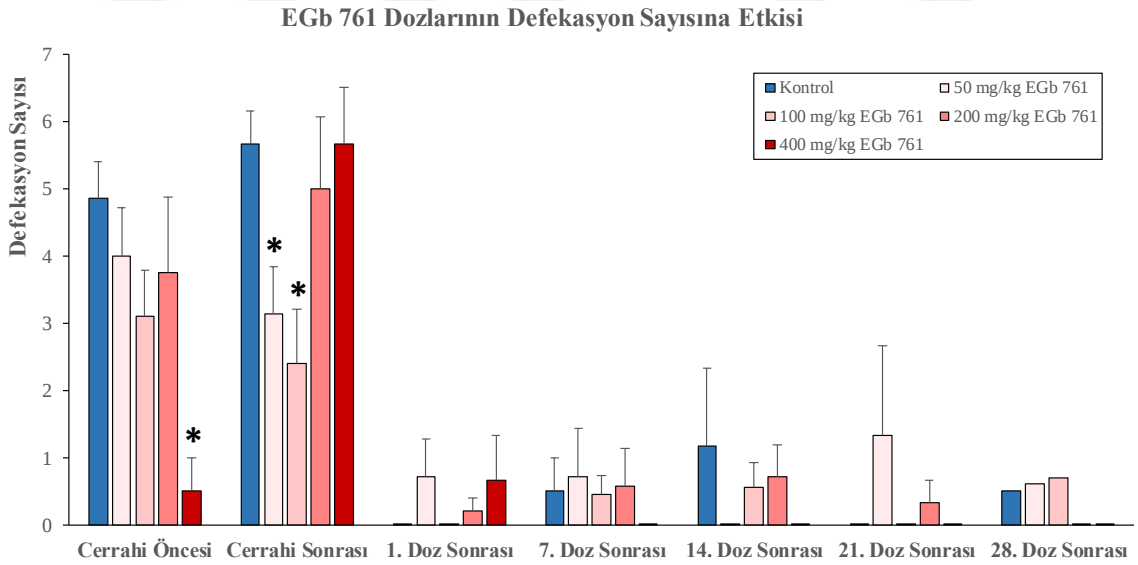
6.1.2.2. EGb 761 Dozlarının Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkisi

WAG/Rij sıçanların rotarod testinde kendi etrafında dönen platform üzerinde kalma süreleri kaydedildi. Platformda kalma süresi açısından kontrol grubu ile EGb 761 doz gruplarının cerrahi işlem öncesi, cerrahi işlem sonrası, 1. doz, 7. doz, 21. doz ve 28. doz sonrasındaki veriler karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın

bulunmadığı tespit edildi. Bununla birlikte 14. doz sonrasında 100 mg/kg EGb 761'in platformda kalma süresini kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.05$; Şekil 36).

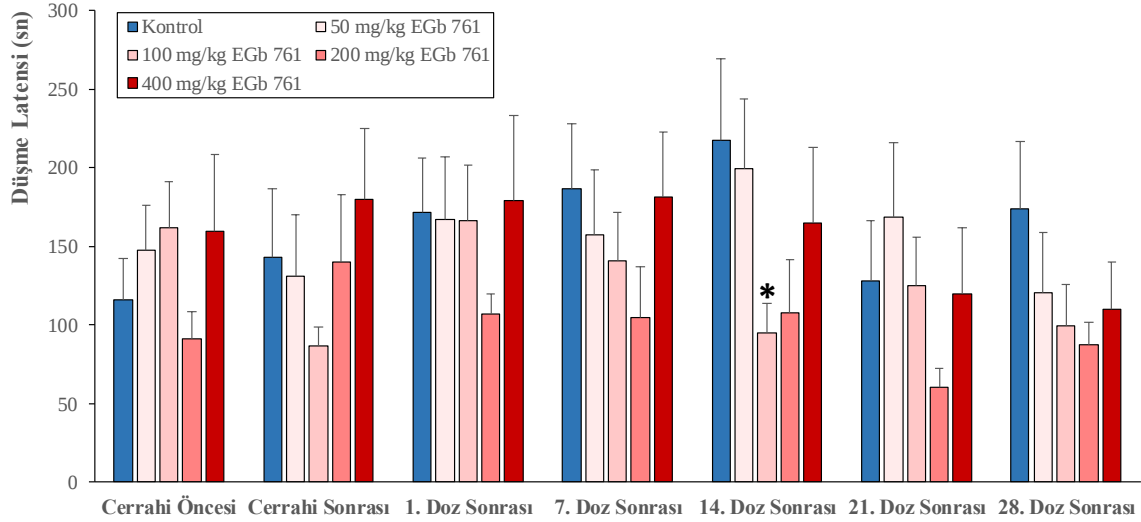


Şekil 34. EGb 761 dozlarının açık alan testinde şahlanma sayısına etkileri (kontrol grubuna göre* $p<0.05$; ** $p<0.01$)



Şekil 35. EGb 761 dozlarının açık alan testi defekasyon sayısına etkileri (kontrol grubuna göre* $p<0.05$; ** $p<0.01$)

EGb 761 Dozlarının Rotarod Performansına Etkisi



Şekil 36. EGb 761 dozlarının rotarod test performansına etkileri (* kontrol grubuna göre $p<0.05$)

6.2. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Epileptik Diken-Dalga Deşarjlarına ve Davranış Parametrelerine Etkileri

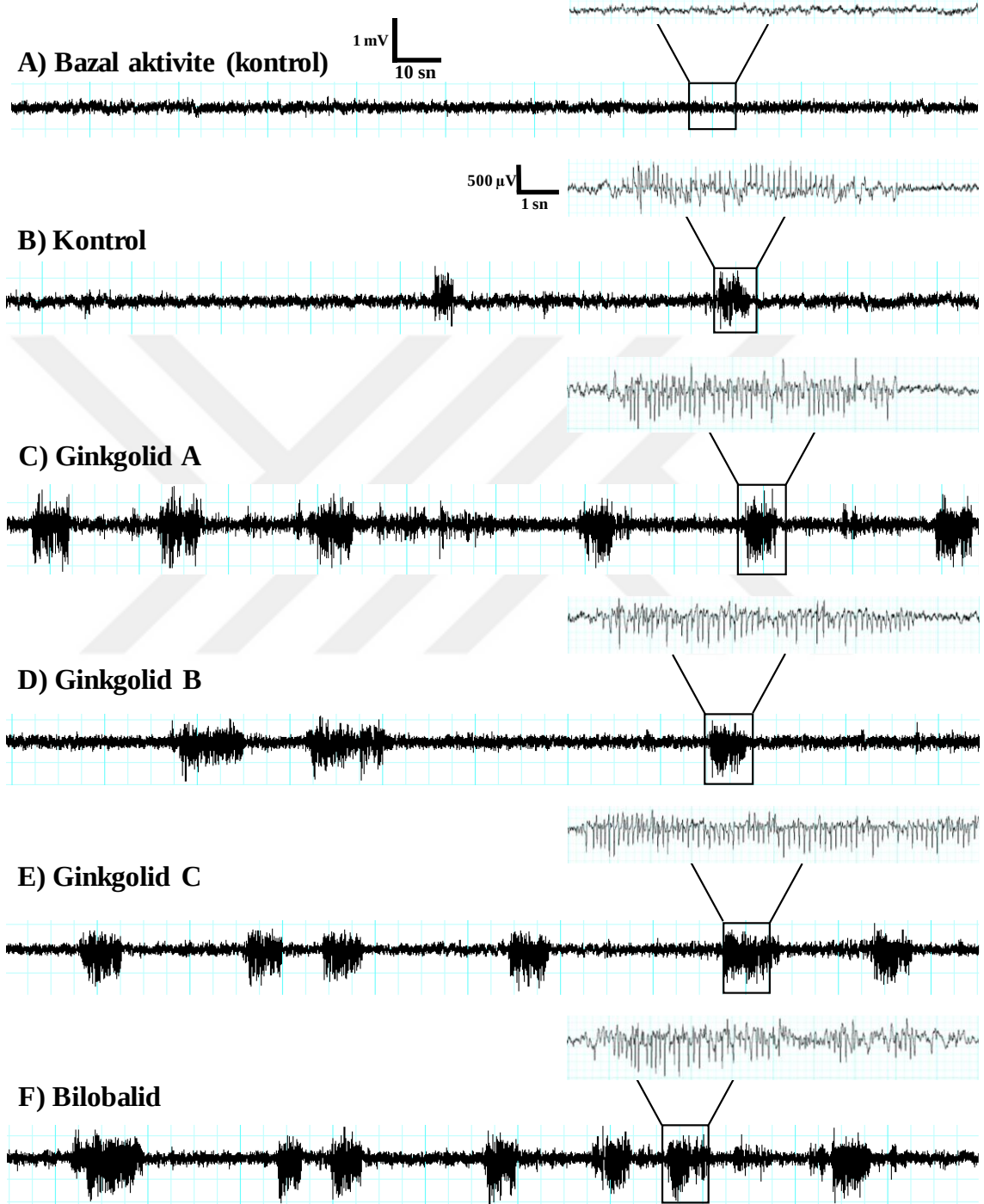
6.2.1. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Epileptik Diken-Dalga Deşarjlarına Etkileri

II. deney dizaynı kapsamında EGb 761'in etken bileşenleri olan ginkgolid A, ginkgolid B, ginkgolid C ve bilobalid 6 mg/kg dozda i.p. olarak 7 gün boyunca uygulandı. 1. doz ve 7. dozun uygulandığı günlerde EEG kaydı alınarak epileptik DDD parametreleri tespit edildi. İlaç uygulaması öncesinde tüm gruplardaki WAG/Rij sıçanların absans nöbetlerine ilişkin epileptik DDD parametreleri, 4 saat süreyle kaydedilen bazal EEG üzerinden saptandı. Aynı işlemler kontrol grubu [1 ml/kg i.p. distile su (% 5 DMSO)] için de gerçekleştirildi. Epileptik diken-dalga deşarj parametreleri açısından her grup kendi bazal kayıt verileriyle karşılaştırıldı. II. Deney dizaynına ilişkin gruplardan elde edilen EEG trase örnekleri ve diken-dalga deşarjları Şekil 37'de gösterilmektedir.

6.2.1.1. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Diken-Dalga Deşarj Sayısına Etkisi

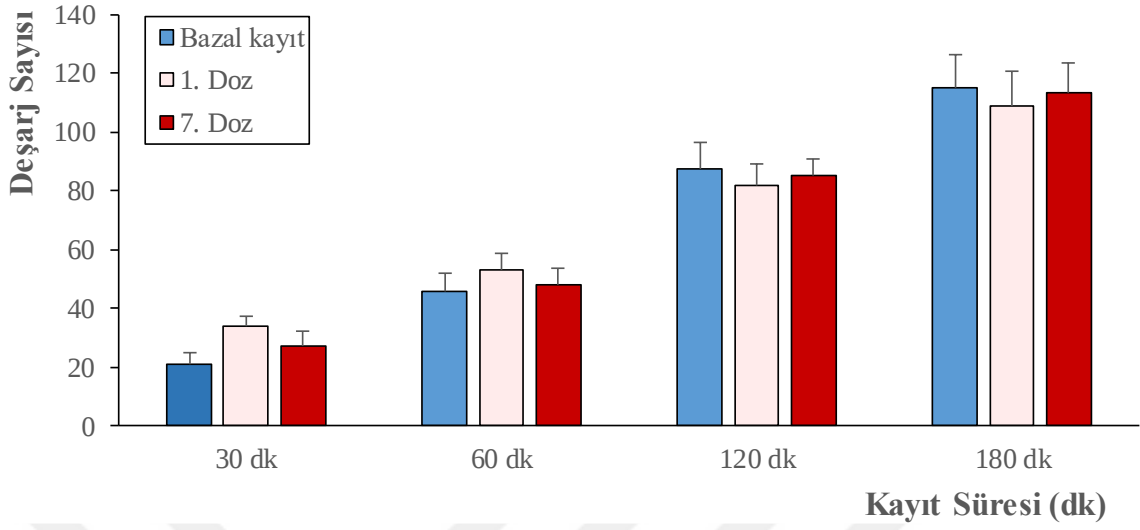
Kontrol grubunda 1. ve 7. doza ilişkin 30 dk, 60 dk, 120 dk, ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde DDD sayısında kendi bazal kayıt değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 38). Ginkgolid A grubunda 7. doza ilişkin 180 dk'lık kayıt süresinde DDD sayısının kendi bazal değerine göre $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı tespit edildi (Şekil 39). Ginkgolid B grubunda 7. doz sonrası

30 dk'lık kayıt süresinde DDD sayısının kendi bazal değerine göre $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı tespit edildi (Şekil 40).



Şekil 37. II. Deney dizaynına ilişkin gruplardan elde edilen EEG trase örnekleri ve diken-dalga deşarjları

Kontrol Grubu Diken-Dalga Deşarj Sayısı



Şekil 38. Kontrol grubunda diken-dalga deşarj sayısı

Ginkgolid C grubunda 7. doz sonrası 30 dk'lık kayıt süresinde ve 1. doz ile 7. doz sonrası 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde DDD sayısının kendi bazal kayıt değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$; Şekil 41).

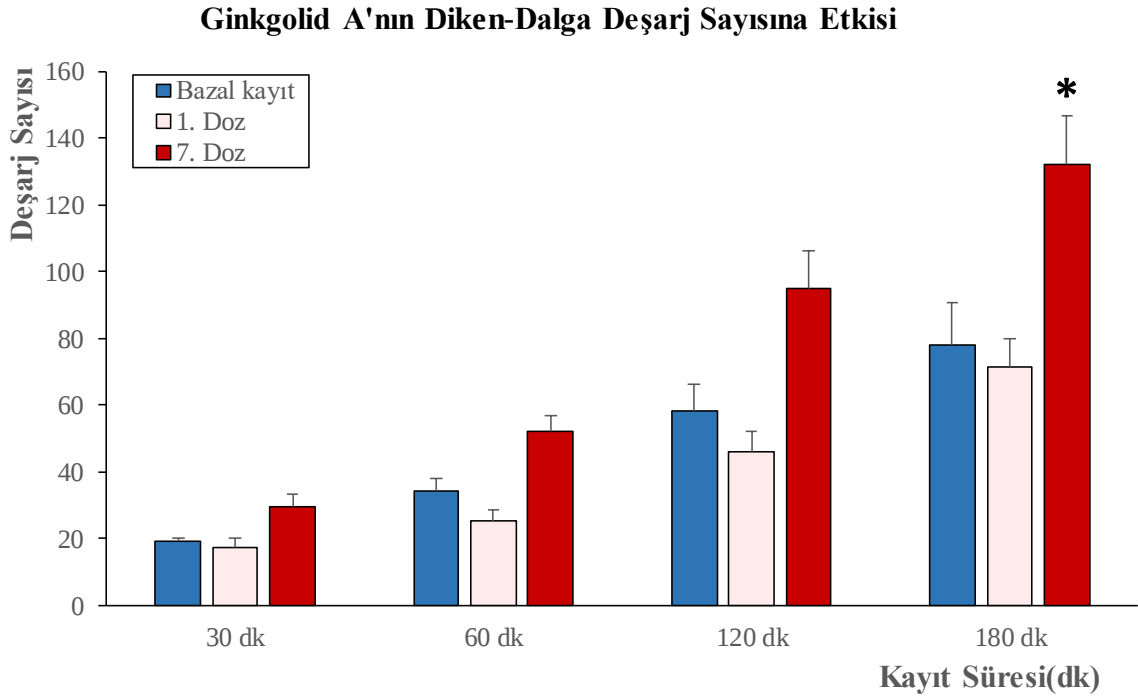
Bilobalid grubunda 1. doz ve 7. doz sonrası 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde DDD sayısının kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$; Şekil 42).

6.2.1.2. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Toplam Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi

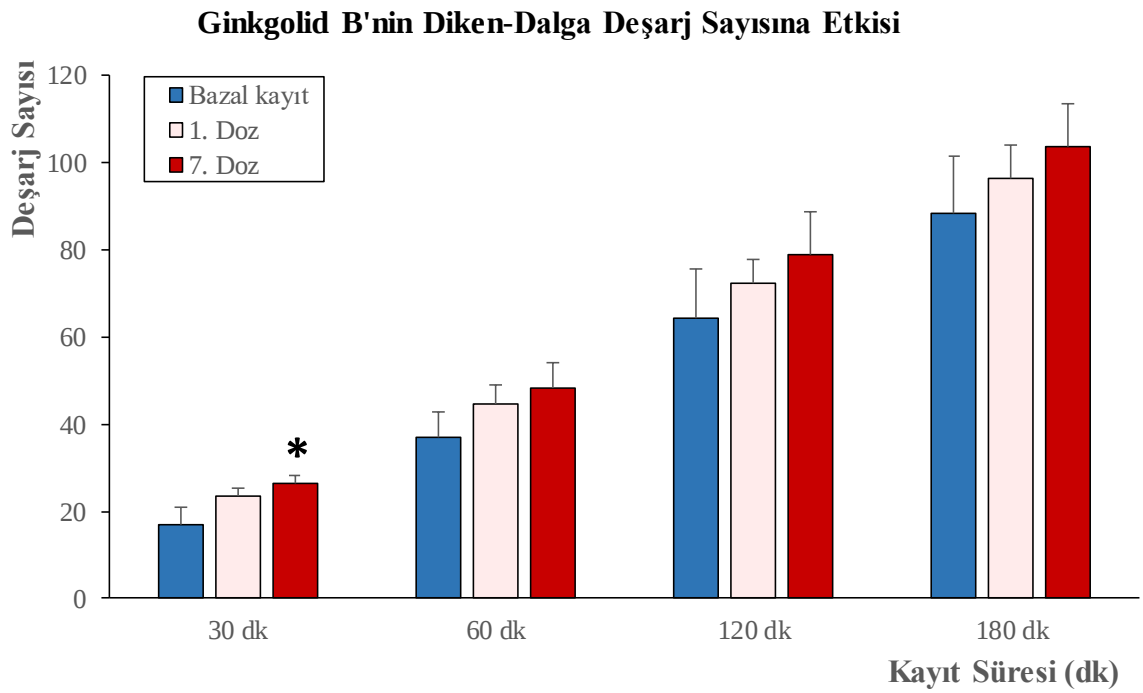
Kontrol grubunda 1. doz ve 7. doz sonrası 30, 60, 120, ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresi kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$; Şekil 43).

Ginkgolid A grubunda 1. doz sonrası 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresi kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın bulunmadığı tespit edildi. Bununla birlikte 7. doz sonrası 60 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresinin $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde kendi bazal değerlerine göre arttığı, bu artışın 30 ve 120 dk'lık kayıt sürelerinde

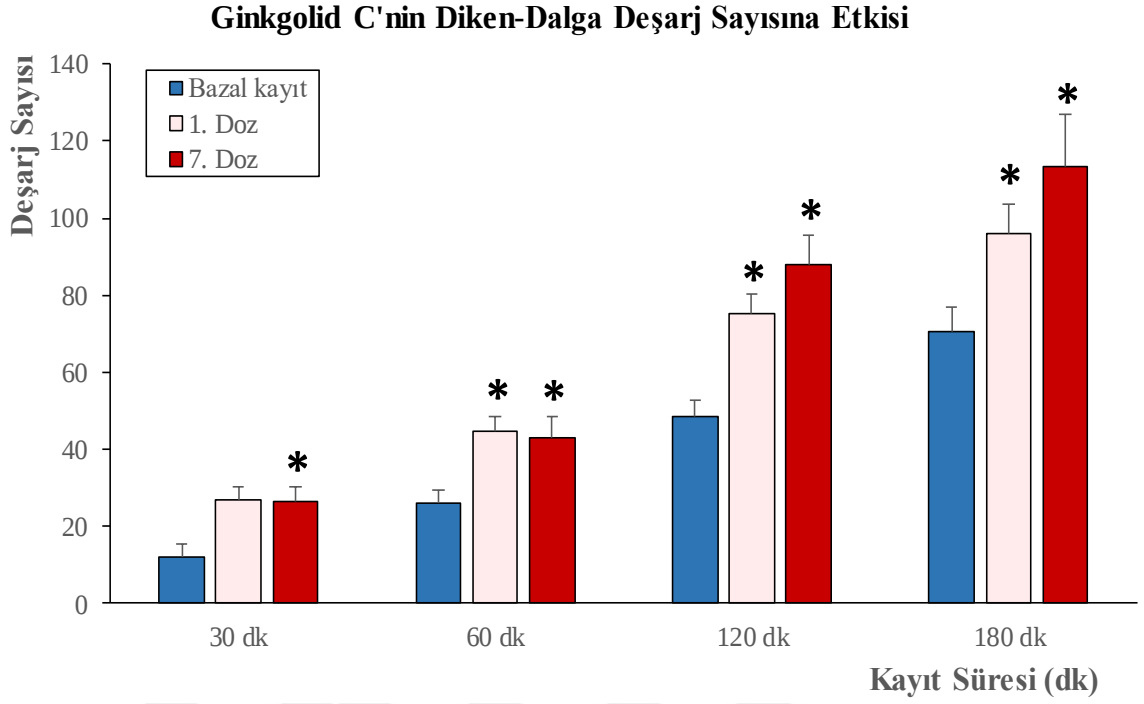
de bulunduğu fakat istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı saptandı ($p>0.05$; Şekil 44).



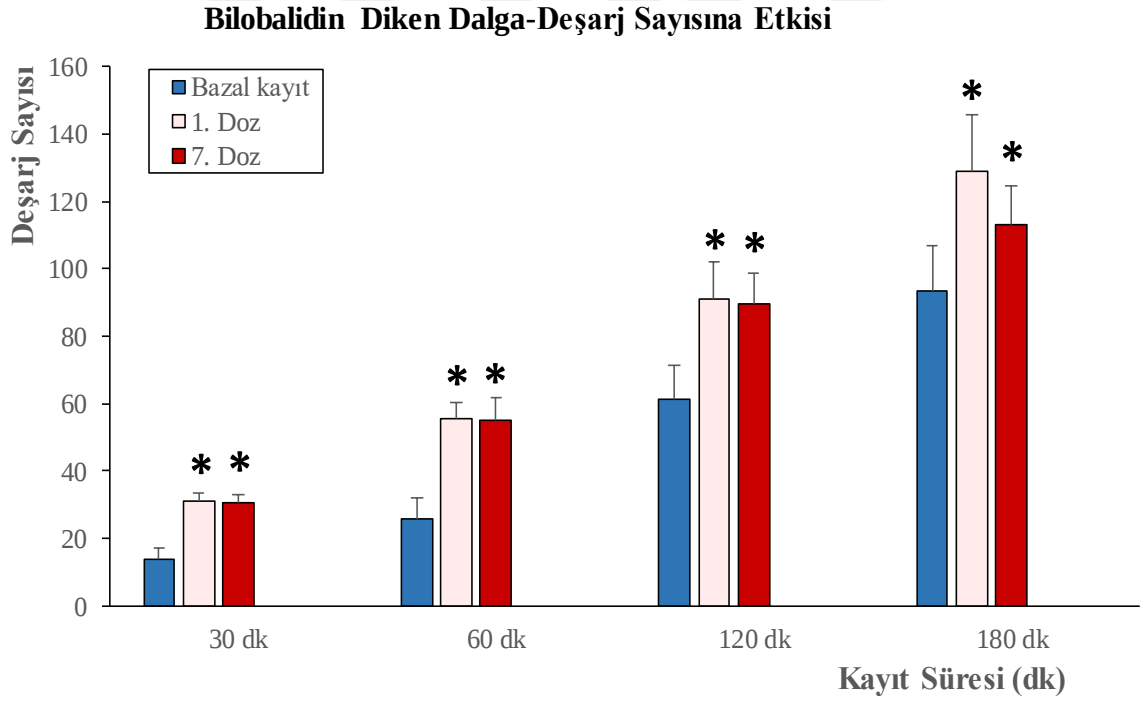
Şekil 39. Ginkgolid A'nın diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayı değeri göre $p<0.05$)



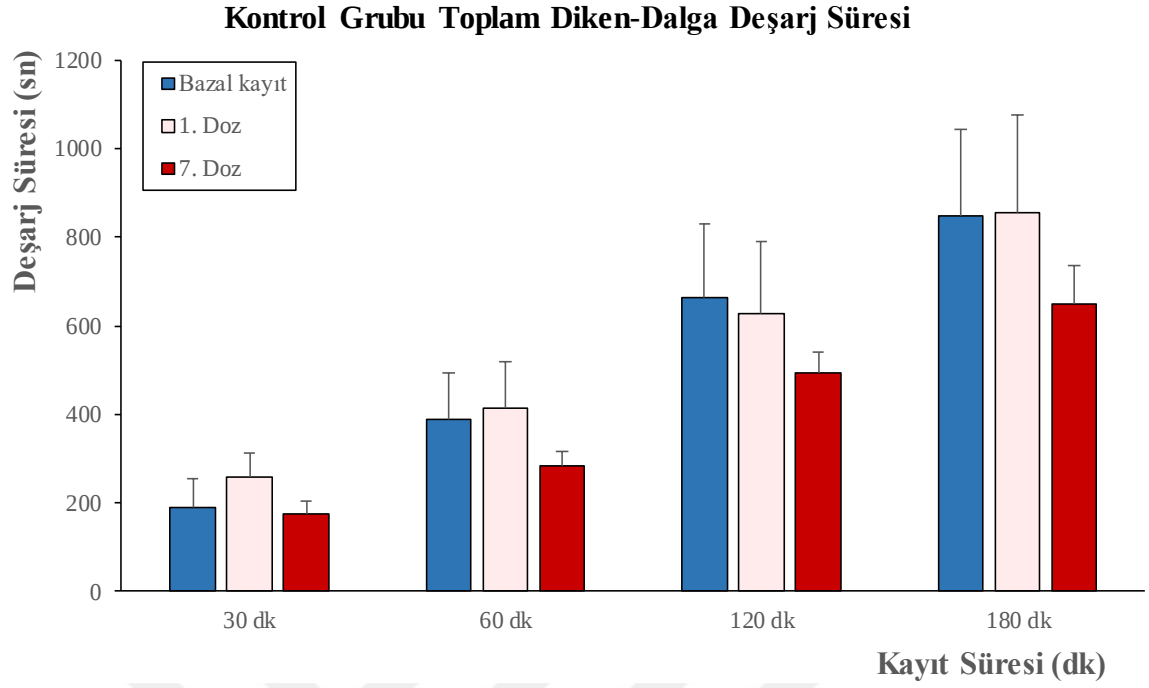
Şekil 40. Ginkgolid B'nin diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayı değeri göre $p<0.05$)



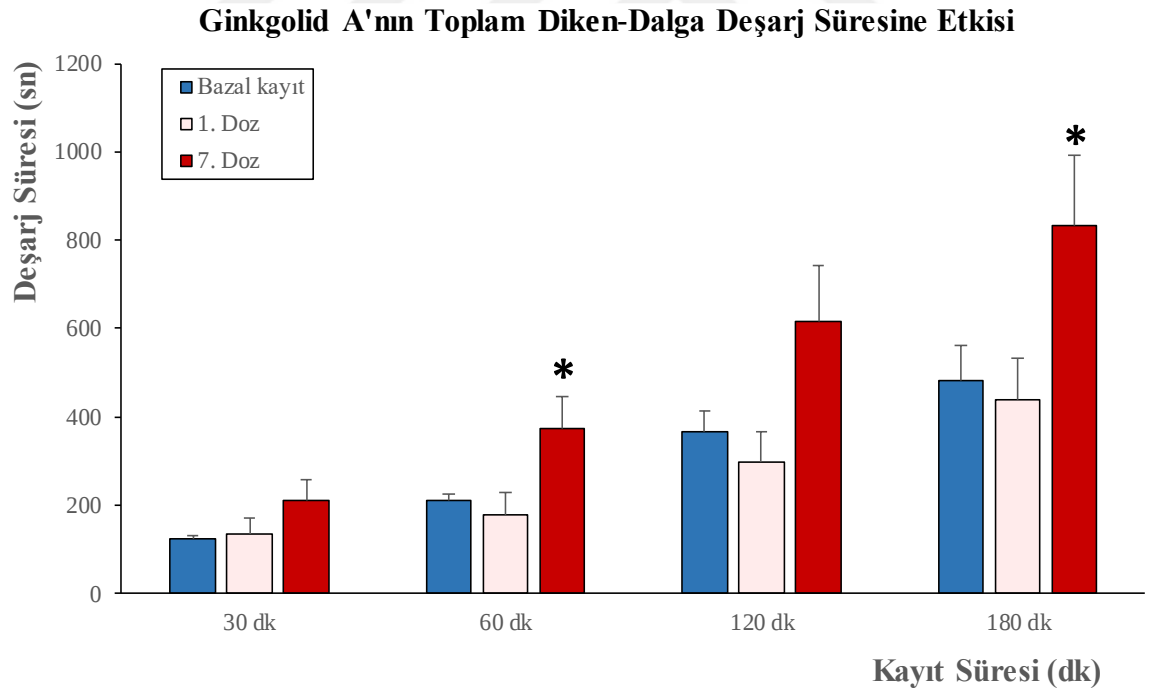
Şekil 41. Ginkgolid C'nin diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)



Şekil 42. Bilobalidin diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)



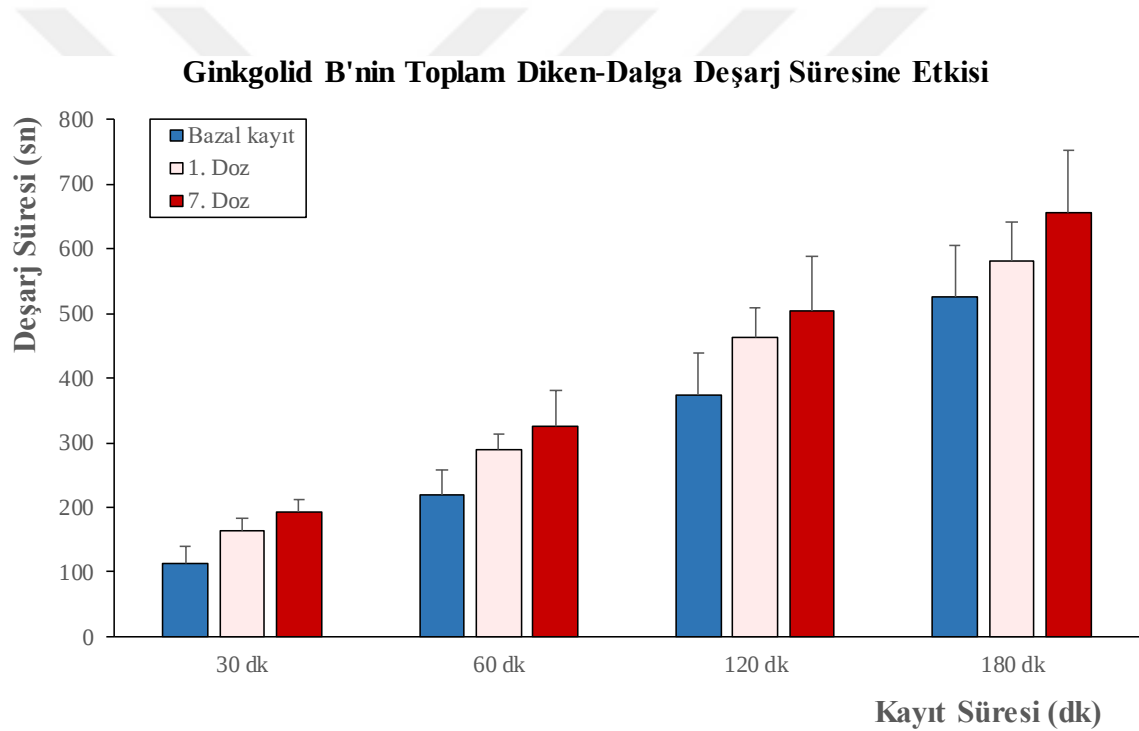
Şekil 43. Kontrol grubunda toplam diken-dalga deşarj süresi



Şekil 44. Ginkgolid A'nın toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

Ginkgolid B grubunda 1. ve 7. doz sonrası 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresinin kendi bazal kayıt değerlerine göre arttığı, fakat bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi ($p>0.05$; Şekil 45).

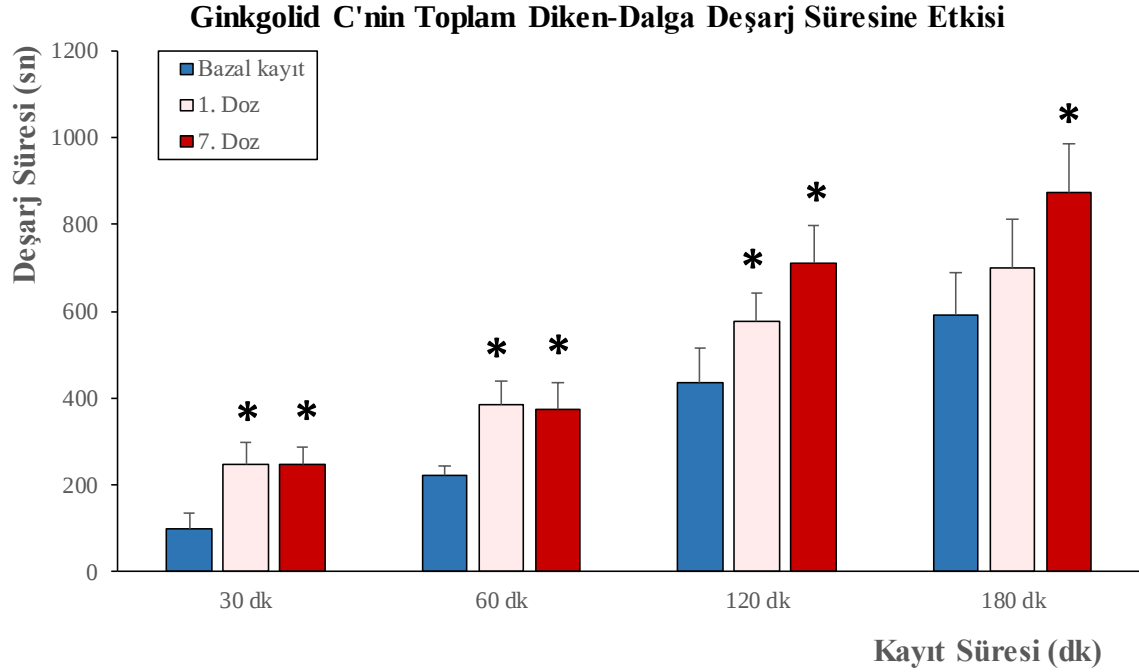
Ginkgolid C grubunda 1. doz sonrası 30, 60 ve 120 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresinin kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı, 1. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresinde toplam DDD süresinin kendi bazal değerine göre arttığı fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi. 7. doz sonrası 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresinin kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı saptandı ($p< 0.05$, Şekil 46).



Şekil 45. Ginkgolid B'nin toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi

Bilobalid grubunda 1. doz sonrası 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresinin kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p< 0.05$). 7. doz sonrası 30 ve 60 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresinin kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi. Bununla birlikte 7. doz sonrası

120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresinin kendi bazal değerlerine göre arttığı fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı (Şekil 47).

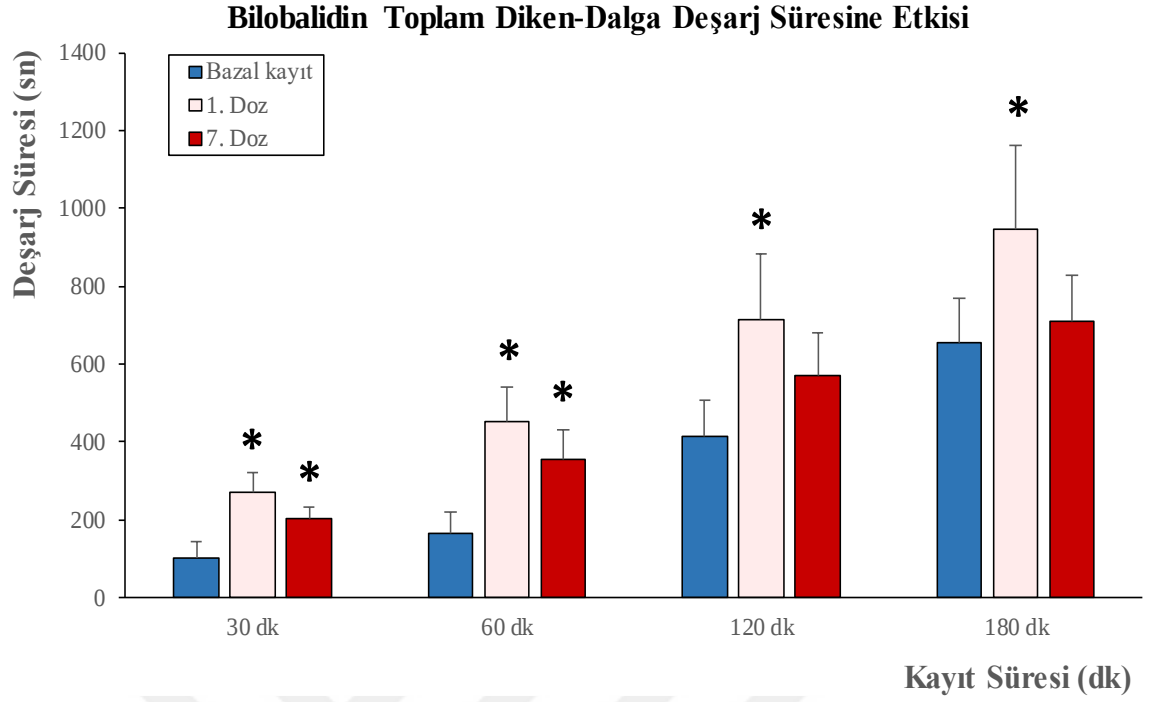


Şekil 46. Ginkgolid C'nin toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

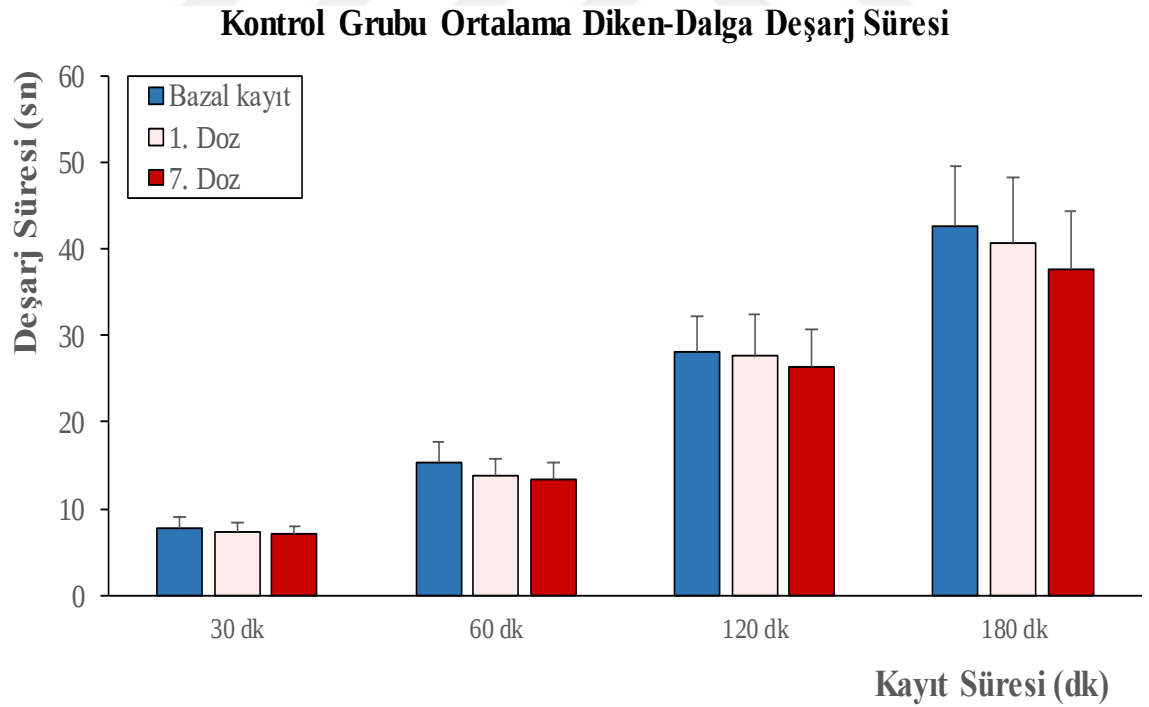
6.2.1.3. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Ortalama Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi

Kontrol, ginkgolid A, ginkgolid B ve ginkgolid C gruplarında 1. doz ve 7. doz sonrası 30, 60, 120, ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde ortalama DDD süresi kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$; Şekil 48-51).

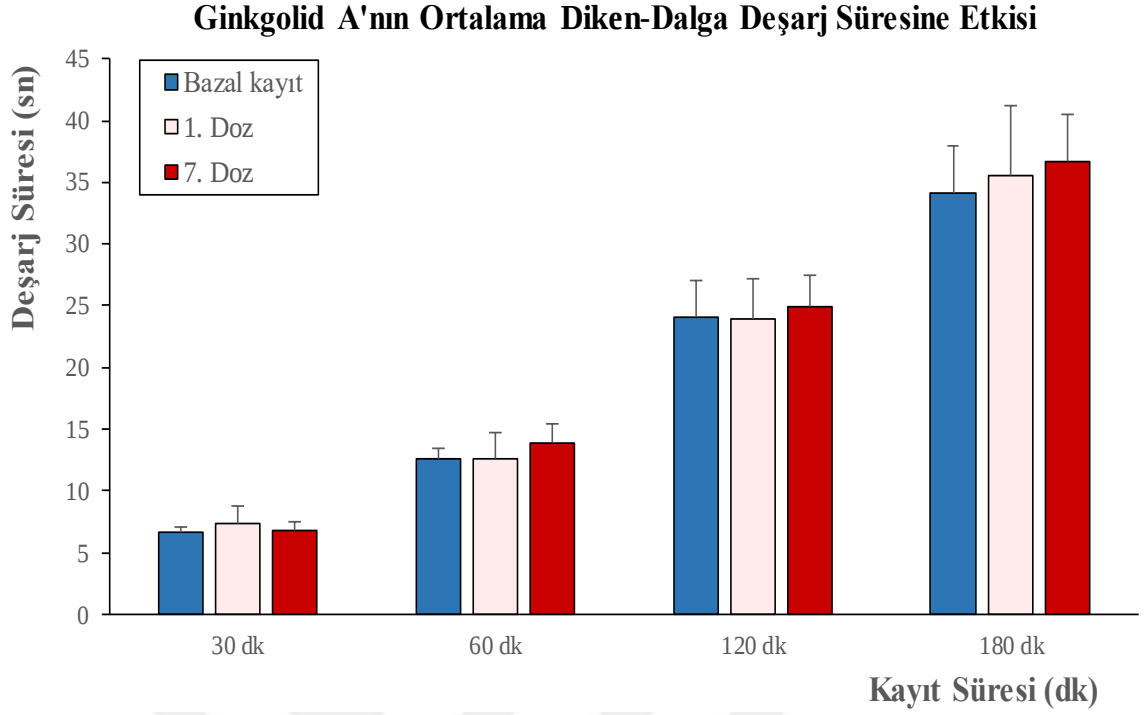
Bilobalid grubunda 1. doz sonrası 30, 60 ve 120 dk'lık kayıt sürelerinde ortalama DDD süresinin kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı, fakat bu artışın 180 dk'lık kayıt süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı saptandı. 7. doz sonrası 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde ortalama DDD süresi kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın bulunmadığı tespit edildi ($p > 0.05$; Şekil 52).



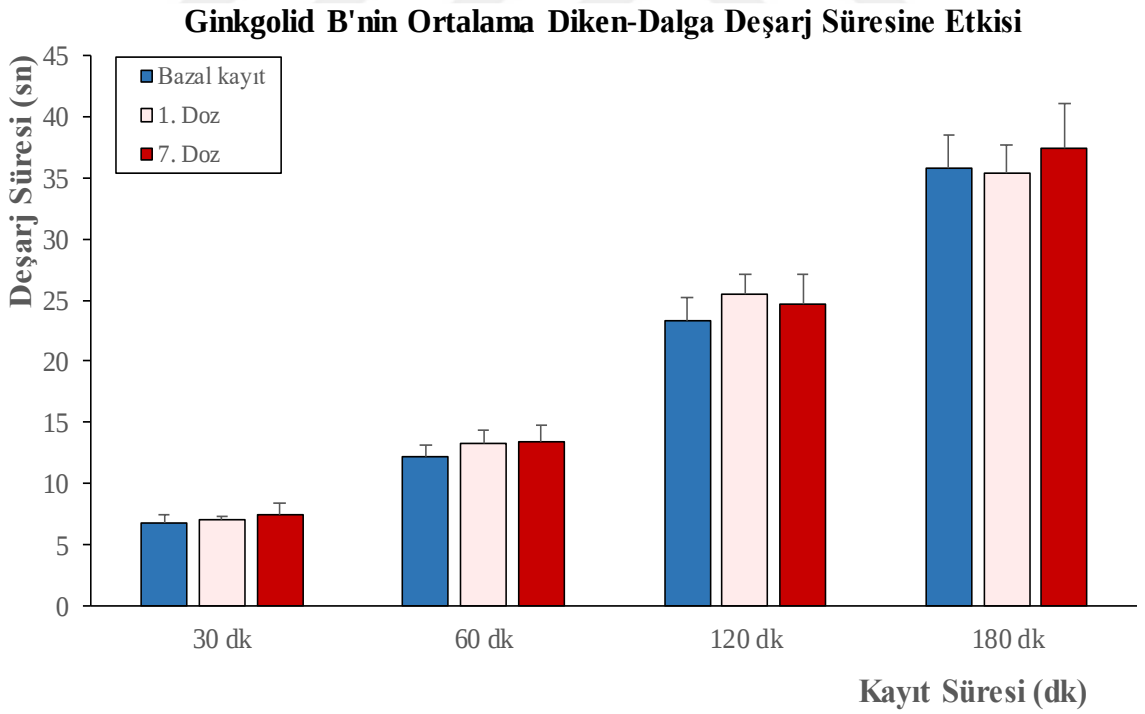
Şekil 47. Bilobalidin toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)



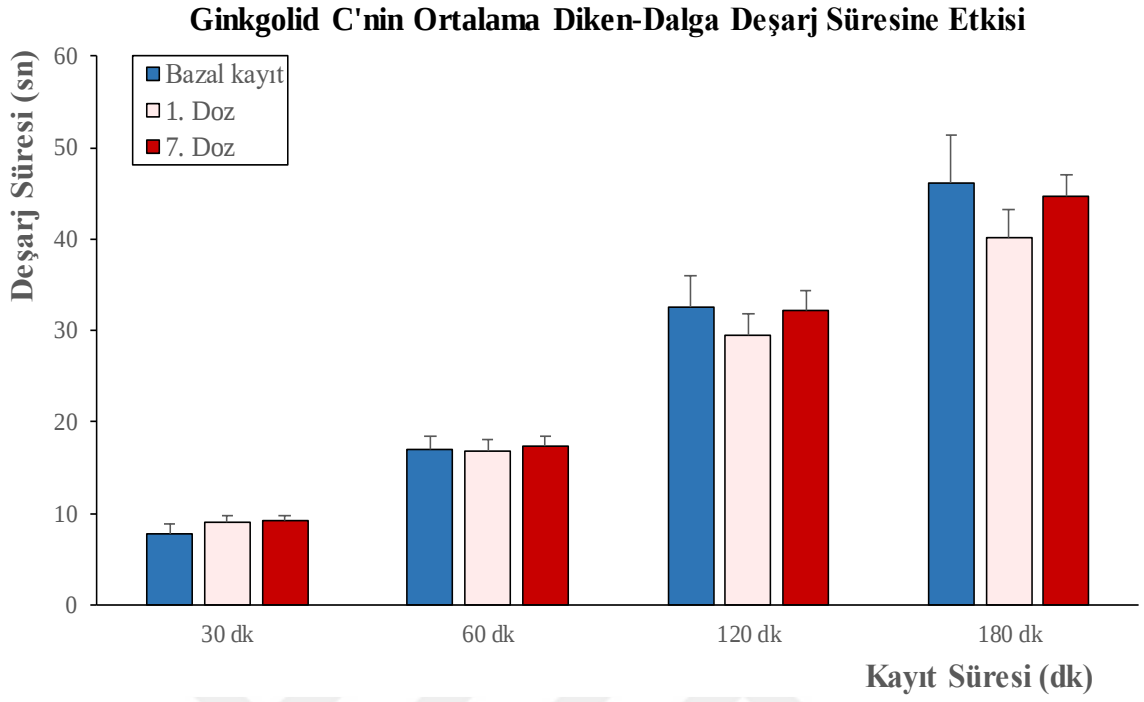
Şekil 48. Kontrol grubunda ortalama diken-dalga deşarj süresi



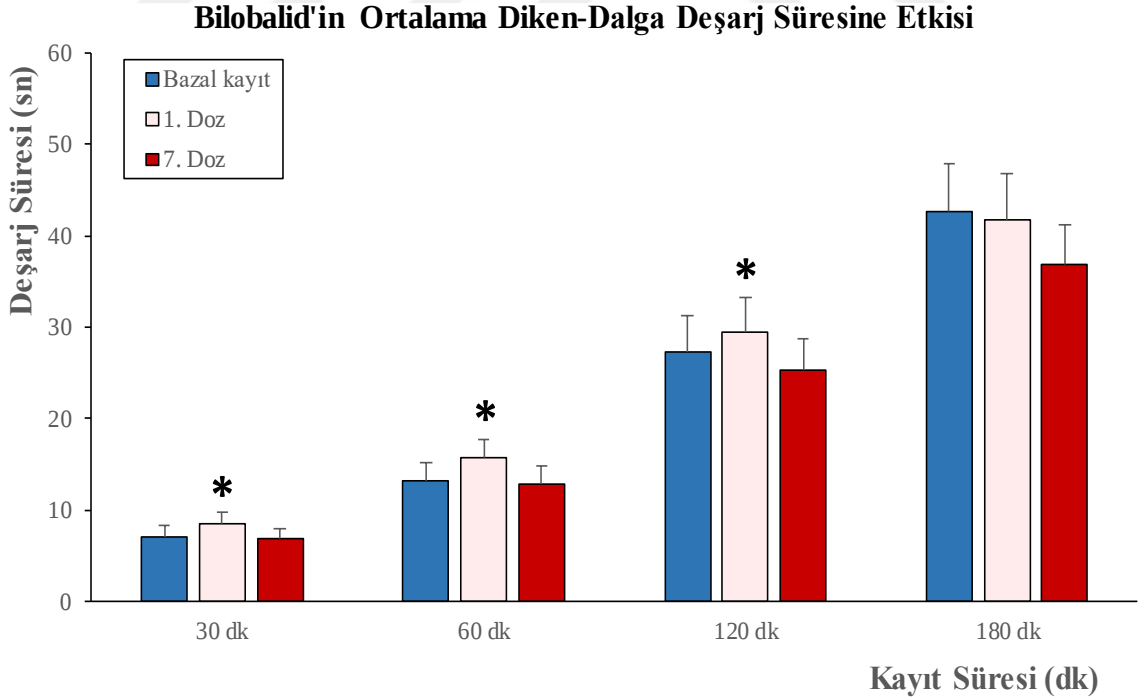
Şekil 49. Ginkgolid A'nın ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi



Şekil 50. Ginkgolid B'nin ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi



Şekil 51. Ginkgolid C'nin ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi



Şekil 52. Bilobalidin ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

6.2.2. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Davranış Parametrelerine Etkileri

Deneylerde cerrahi işlemin lokomotor davranışa herhangi bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla cerrahi işlem öncesi ve sonrası, 7 gün boyunca i.p. olarak uygulanan EGb 761'in etken bileşenlerinin lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla da EEG kayıt işleminden sonra WAG/Rij sıçanlara açık alan ve rotarod davranış testleri yapıldı.

6.2.2.1. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Açık Alan Testinde Locomotor Davranışa Etkileri

Uygulanan maddelerin lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için açık alan testi yapıldı. Motor etkinliğin incelenmesi için sıçanların düzenek üzerindeki kare geçiş sayıları ve araştırmacı hareket olarak da arka ayakları üzerinde şahlanma sayıları skorlandı. Deney sırasındaki artmış defekasyon sayısı ise anksiyete bulgusu olarak kabul edildi.

EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Kare Geçiş Sayısına Etkisi

Cerrahi işlem öncesi kontrol grubu ile EGb 761 etken bileşenleri karşılaştırıldığında kare geçiş sayısının ginkgolid A grubunda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı, diğer gruplarda herhangi bir etkinin meydana gelmediği tespit edildi. Cerrahi işlem sonrası kontrol grubu ile EGb 761 etken bileşenleri karşılaştırıldığında kare geçiş sayısının ginkgolid A, B, C ve bilobalid gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. 1. doz sonrası kare geçiş sayısının ginkgolid C ve bilobalid gruplarında kontrol grubuna göre sırasıyla $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde azaldığı görüldü. 7. doz sonrası EGb 761 etken bileşenleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kare geçiş sayısının sadece bilobalid grubunda $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde azaldığı, aynı etkinin diğer gruplarda görülmediği tespit edildi (Şekil 53).

EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Şahlanma Sayısına Etkisi

Cerrahi işlem öncesi kontrol grubu ile EGb 761 etken bileşenleri karşılaştırıldığında şahlanma sayısının ginkgolid A grubunda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı, diğer gruplarda herhangi bir etkinin meydana gelmediği tespit edildi. Cerrahi işlem sonrası kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında şahlanma sayısında istatistiksel

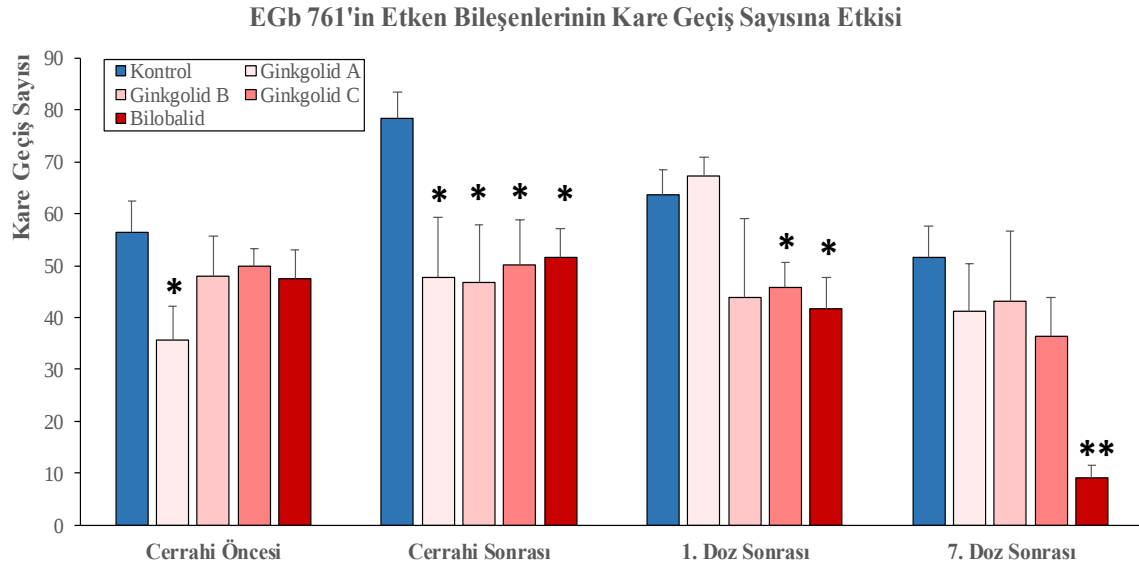
açından anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. 1. doz ve 7. doz sonrası EGb 761 etken bileşenleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şahlanma sayısının sadece bilobalid grubunda sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde azaldığı, aynı etkinin diğer gruplarda görülmediği tespit edildi (Şekil 54).

EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Defekasyon Sayısına Etkisi

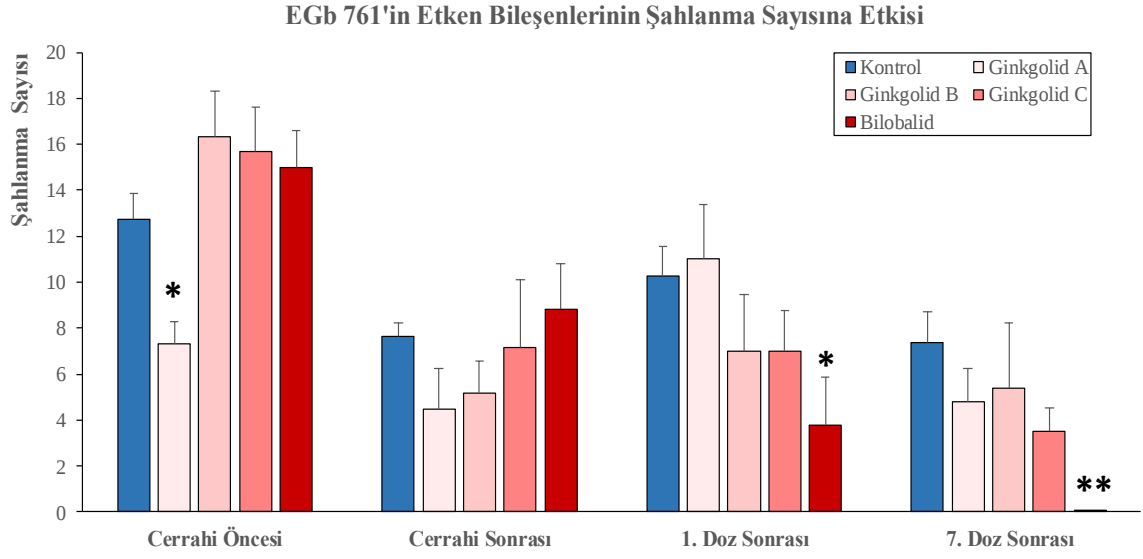
Cerrahi işlem öncesi, 1. doz ve 7. doz sonrası kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında defekasyon sayısında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı saptandı. Cerrahi işlem sonrası kontrol grubu ile EGb 761 etken bileşenleri karşılaştırıldığında defekasyon sayısının ginkgolid A grubunda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı, diğer gruplarda herhangi bir etkinin meydana gelmediği tespit edildi (Şekil 55).

6.2.2.2. EGb 761'in Etken Bileşenlerinin Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkisi

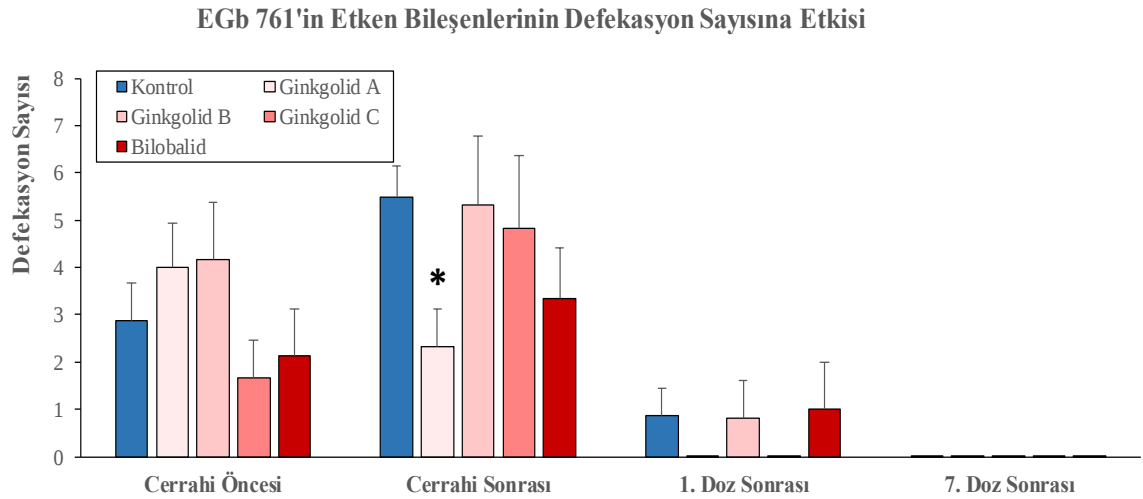
Rotarod testinde cerrahi işlem öncesi, cerrahi işlem sonrası, 1. doz sonrası ve 7. doz sonrası kontrol grubu ile EGb 761 etken bileşenleri karşılaştırıldığında dönen platform üzerinde kalma süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$; Şekil 56).



Şekil 53. EGb 761'in etken bileşenlerinin açık alan testinde kare geçiş sayısına etkileri (kontrol grubuna göre* $p<0.05$; ** $p<0.01$)



Şekil 54. EGB 761'in etkin bileşenlerinin açık alan testinde şahlanma sayısına etkileri (kontrol grubuna göre* $p<0.05$; ** $p<0.01$)



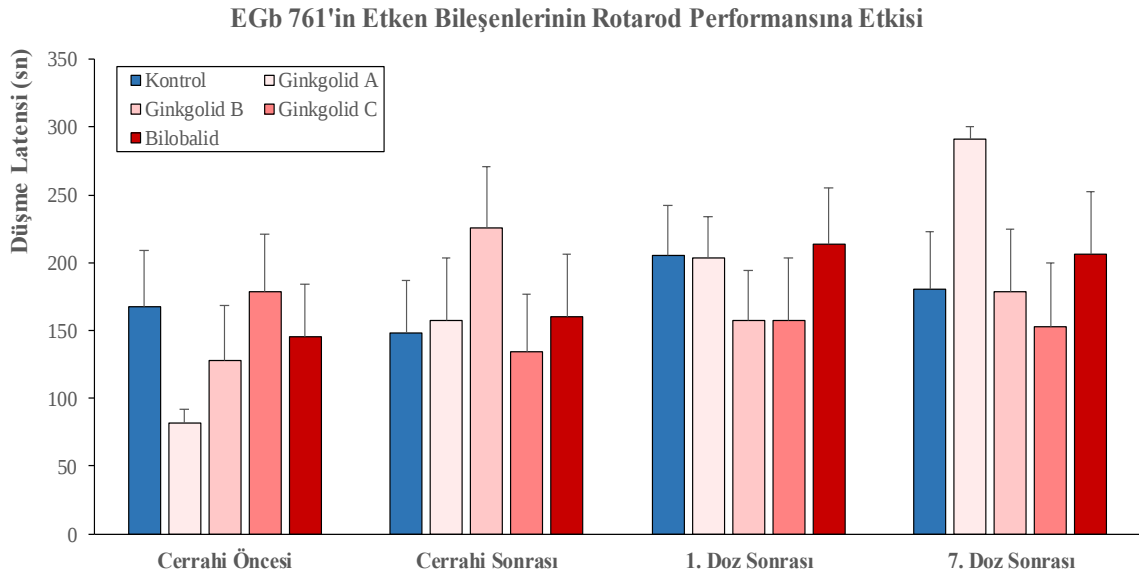
Şekil 55. EGB 761'in etkin bileşenlerinin açık alan testinde defekasyon sayısına etkileri (kontrol grubuna göre* $p<0.05$)

6.3. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Epileptik Diken-Dalga Deşarjlarına ve Davranış Parametrelerine Etkileri

6.3.1. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Epileptik Diken-Dalga Deşarjlarına Etkileri

III. deney dizaynı kapsamında ginkgolid A ve etkileşim gruplarında yer alan kimyasallar 7 gün boyunca i.c.v. olarak uygulandı. 1. doz ve 7. dozun uygulandığı

günlerde EEG kaydı alınarak epileptik DDD parametreleri tespit edildi. İlaç uygulaması öncesinde tüm gruplardaki WAG/Rij sıçanların absans nöbetlerine ilişkin epileptik DDD parametreleri 4 saat süreyle kaydedilen bazal EEG üzerinden saptandı. Aynı işlemler kontrol grubu [2.5 µl i.c.v. distile su (% 5 DMSO)] için de gerçekleştirildi. Epileptik diken-dalga deşarj parametreleri açısından her grup kendi bazal kayıt verileriyle karşılaştırıldı. III. Deney dizaynı gruplarından elde edilen EEG trase örnekleri ve diken-dalga deşarjları Şekil 57’de gösterilmektedir.

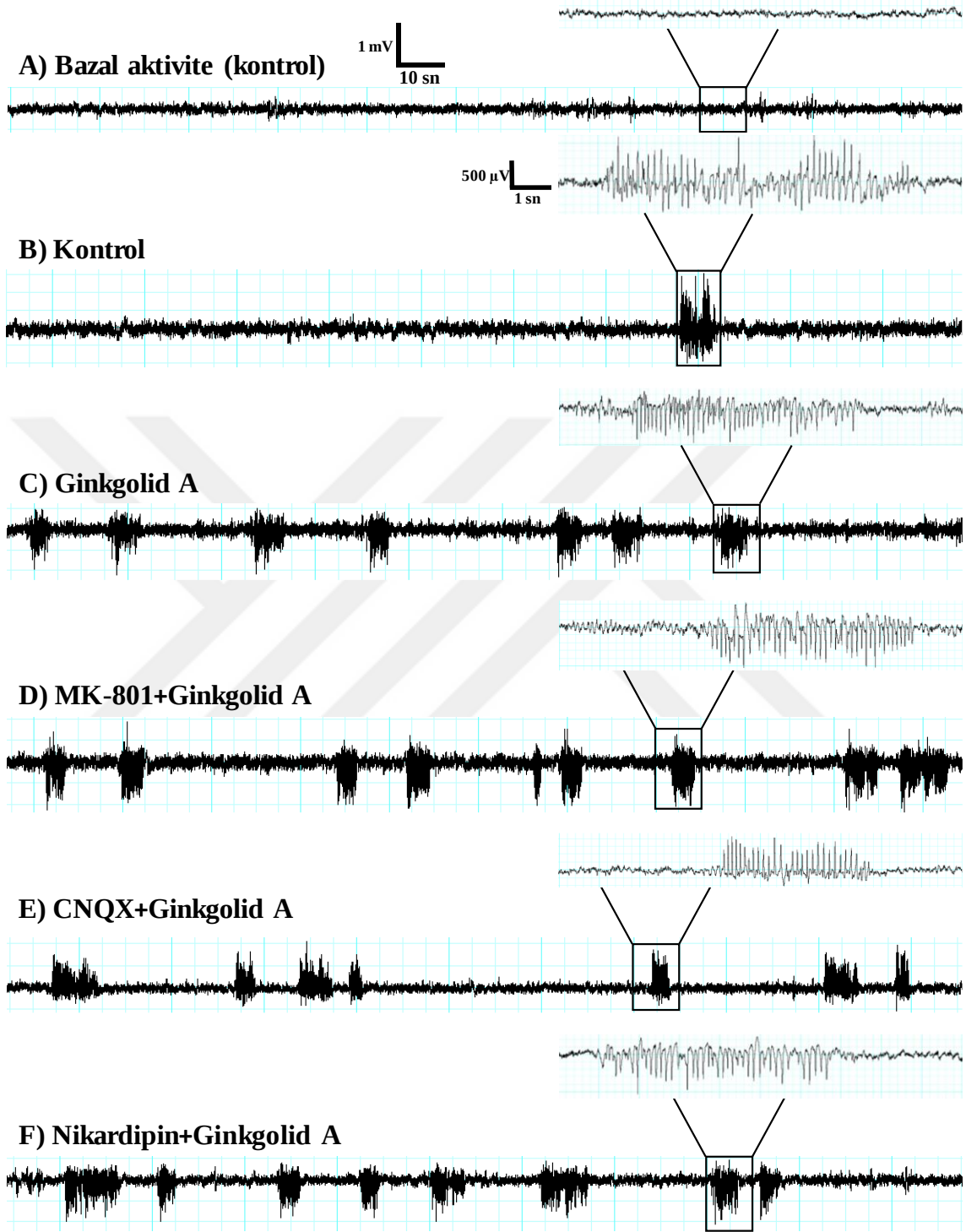


Şekil 56. EGb 761’in etken bileşenlerinin rotarod test performansına etkileri

6.3.1.1. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Diken-Dalga Deşarj Sayısına Etkisi

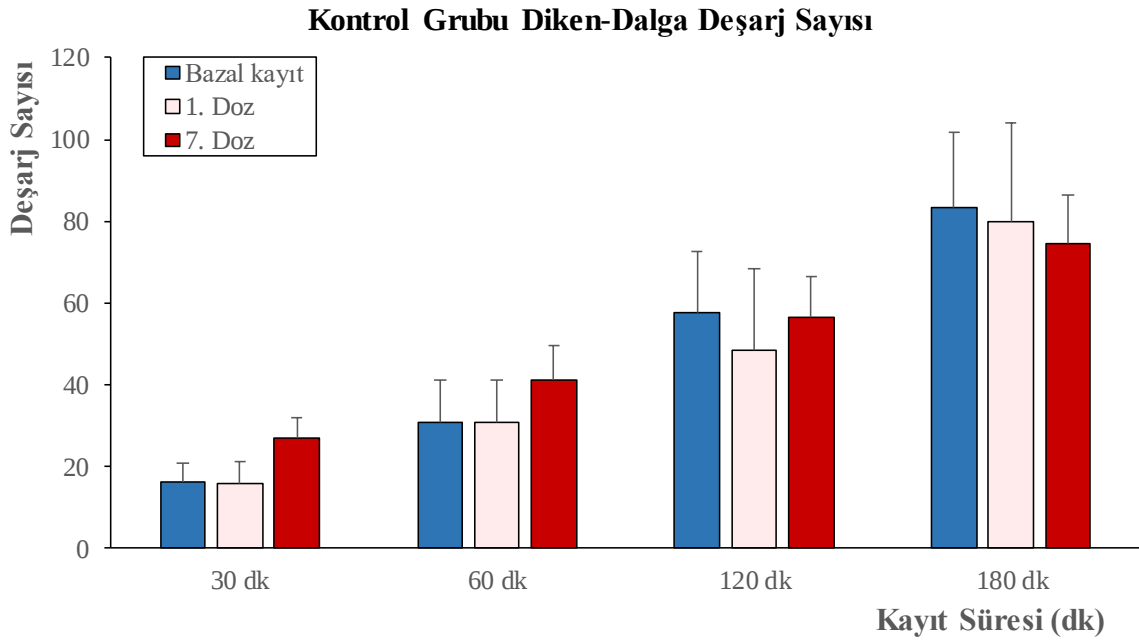
Kontrol grubunda 1. doz ve 7. doz sonrası 30, 60, 120, ve 180 dk’lık kayıt sürelerinde DDD sayısı kendi bazal kayıt değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$; Şekil 58).

Ginkgolid A grubunda 1. doz ve 7. doz sonrası 180 dk’lık kayıt süresinde DDD sayısının kendi bazal değerine göre $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı, 1. doz ve 7. doz sonrası 30, 60 ve 120 dk’lık kayıt sürelerinde DDD sayısında kendi bazal değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 59).



Şekil 57. III. Deney dizaynına ilişkin gruplardan elde edilen EEG trase örnekleri ve diken-dalga deşarjları

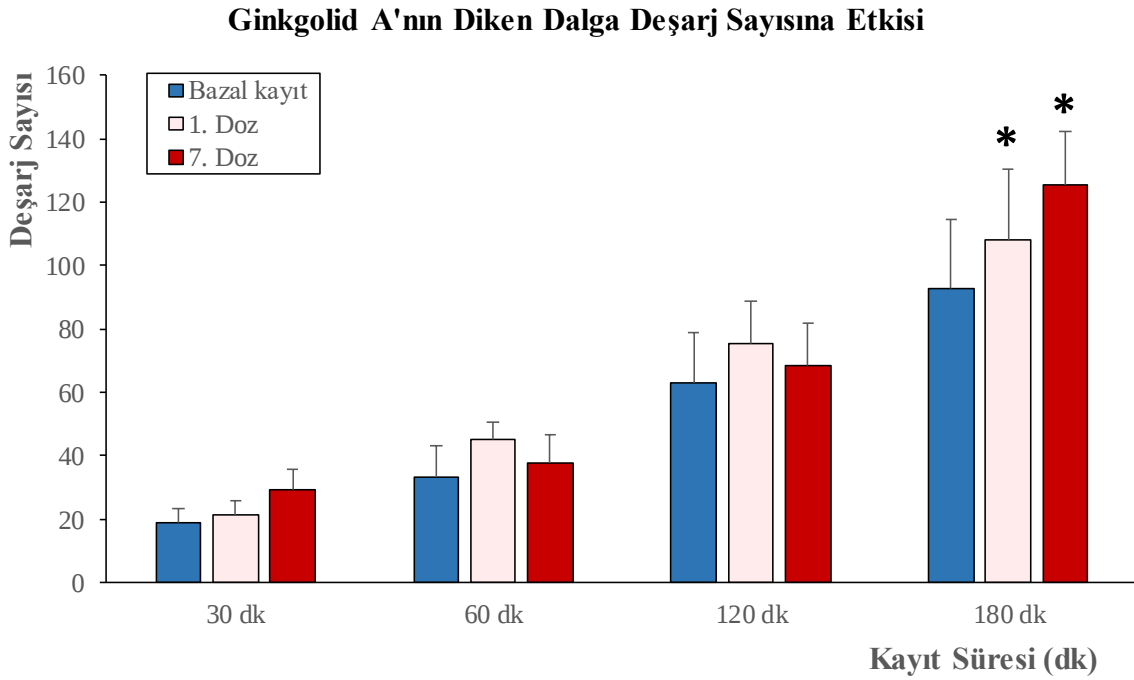
MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminde DDD sayısının 7. doz sonrası 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde, 1. doz ve 7. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal kayıt değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi. Bazal kayıt DDD sayısının 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 17 ± 2 , 31 ± 4 , 64 ± 5 , 100 ± 9 olarak, 7. doz sonrası DDD sayısının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 62 ± 17 , 119 ± 33 , 237 ± 64 , 329 ± 83 olarak bulundu. 1. doz sonrası 30, 60 ve 120 dk'lık kayıt sürelerinde DDD sayısı kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı saptandı ($p > 0.05$; Şekil 60).



Şekil 58. Kontrol grubunda epileptik diken-dalga deşarj sayısı

CNQX ve ginkgolid A etkileşiminde 7. doz sonrası 30 dk'lık kayıt süresinde, 1. doz sonrası 60 dk'lık kayıt süresinde ve 1. ve 7. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresinde DDD sayısının kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi. 1. doz sonrası 30 dk'lık kayıt süresinde, 7. doz sonrası 60 dk'lık kayıt süresinde ve 1. ve 7. doz sonrası 120 dk'lık kayıt süresinde DDD sayısı kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı saptandı ($p > 0.05$; Şekil 61).

Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminde 1. doz sonrası DDD sayısının 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi. 7. doz sonrası DDD sayısının 30, 60 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde anlamlı düzeyde arttığı, 120 dk'lık kayıt süresinde ise bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı saptandı (Şekil 62).



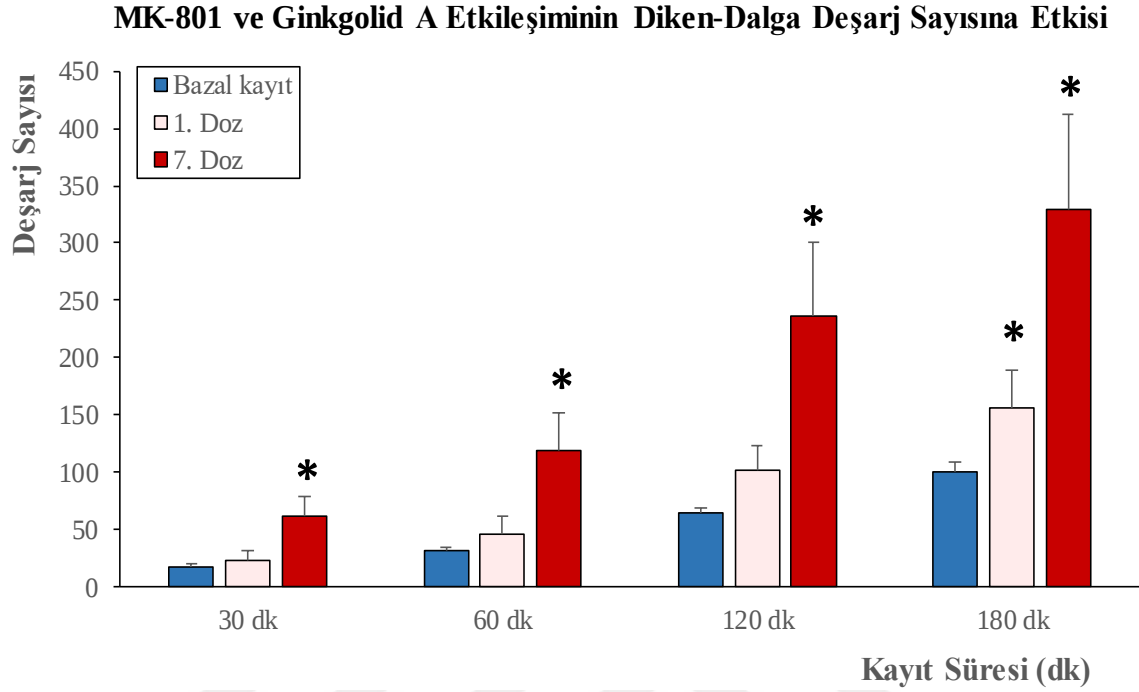
Şekil 59. Ginkgolid A'nın diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

6.3.1.2. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Toplam Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi

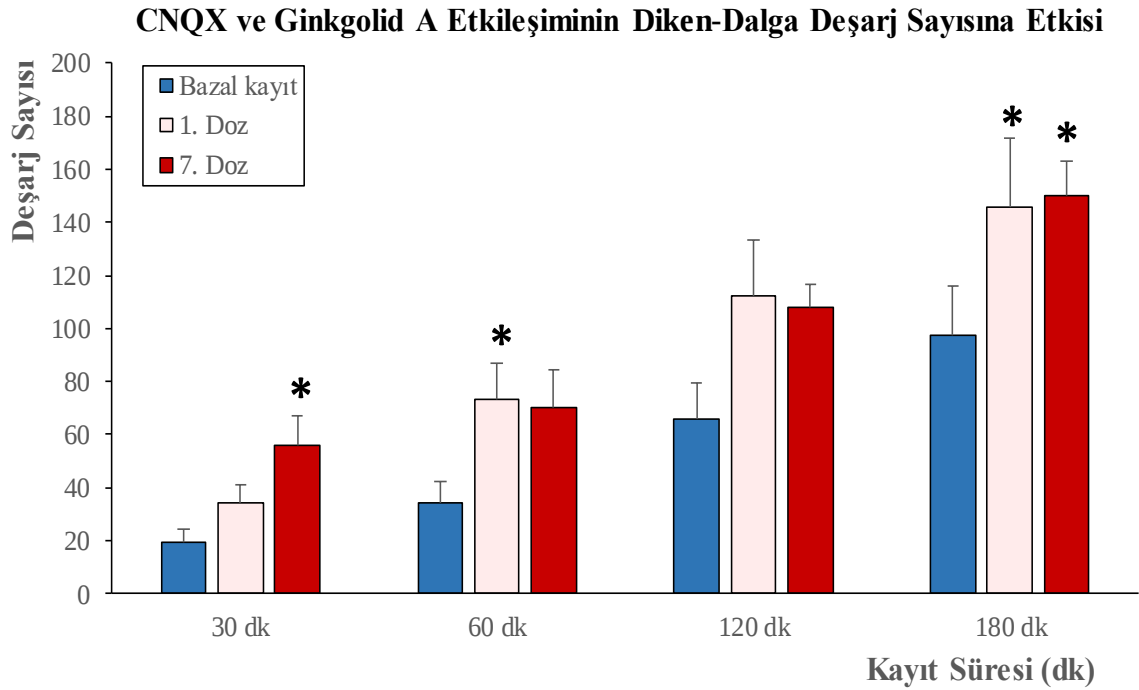
Kontrol grubunda 1. doz ve 7. doz sonrası 30, 60, 120, ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresi kendi bazal kayıt değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$; Şekil 63).

Ginkgolid A grubunda 1. doz sonrası toplam DDD süresinin 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$). 7. doz sonrası 30 dk'lık kayıt süresinde toplam DDD süresinin kendi bazal değerine göre anlamlı düzeyde arttığı saptandı ($p < 0.05$). 7. doz sonrası 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde toplam DDD süresi kendi

bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı belirlendi (Şekil 64).

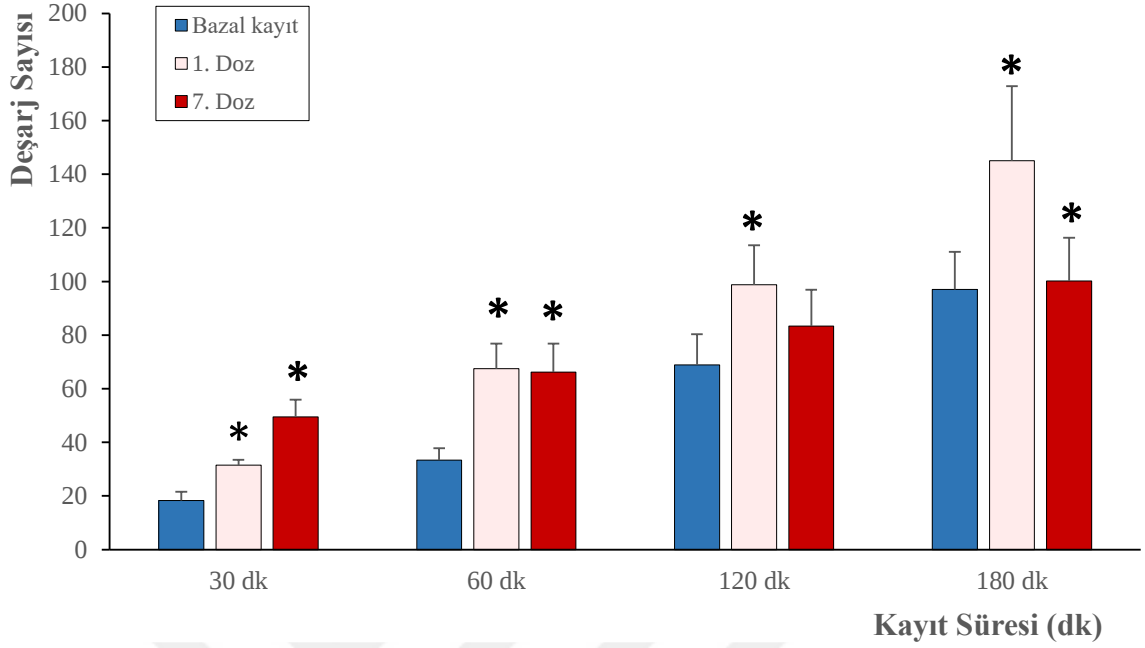


Şekil 60. MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminin diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)



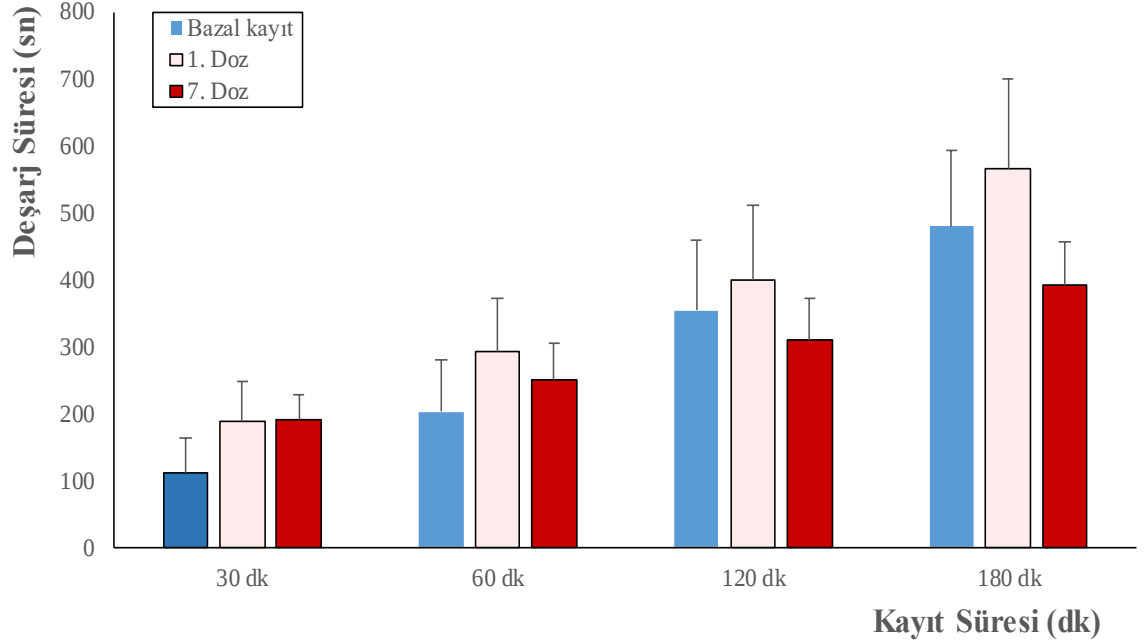
Şekil 61. CNQX ve ginkgolid A etkileşiminin diken-dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

Nikardipin ve Ginkgolid A Etkileşiminin Diken-Dalga Deşarj Sayısına Etkisi



Şekil 62. Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminin diken- dalga deşarj sayısına etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

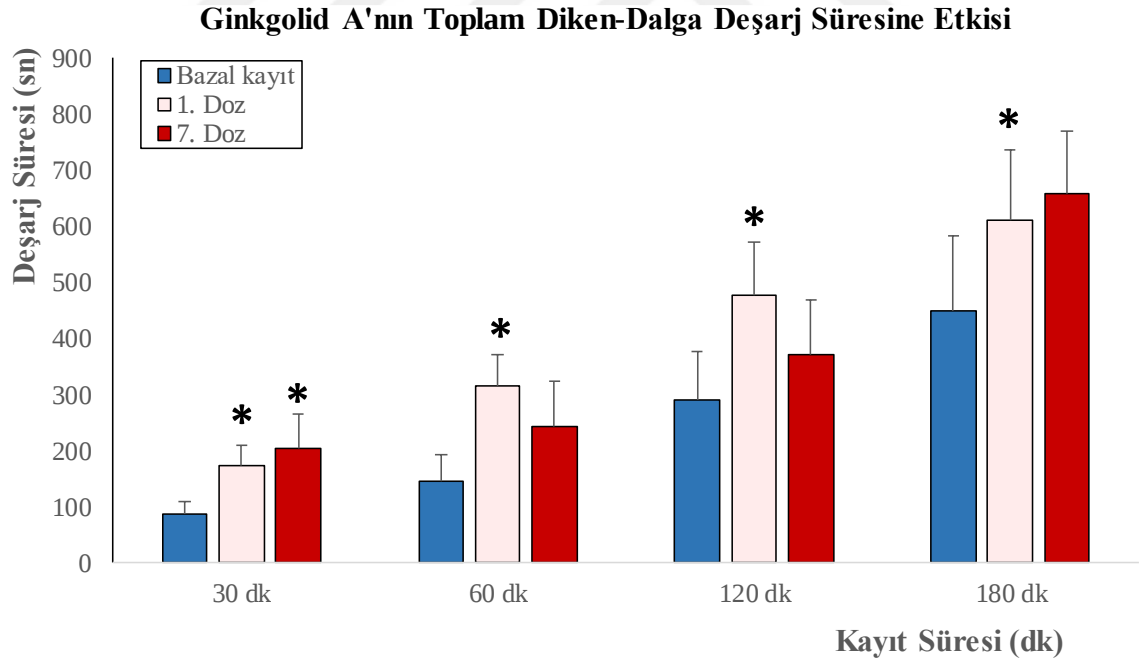
Kontrol Grubu Toplam Diken-Dalga Deşarj Süresi



Şekil 63. Kontrol grubunda toplam diken-dalga deşarj süresi

MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminde 7. doz sonrası toplam DDD süresinin kendi bazal kayıt değerine göre 30 dk'lık kayıt süresinde $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı, bu artışın 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde de görüldüğü fakat kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi. 1. doz sonrası toplam DDD süresinin 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı saptandı ($p>0.05$; Şekil 65).

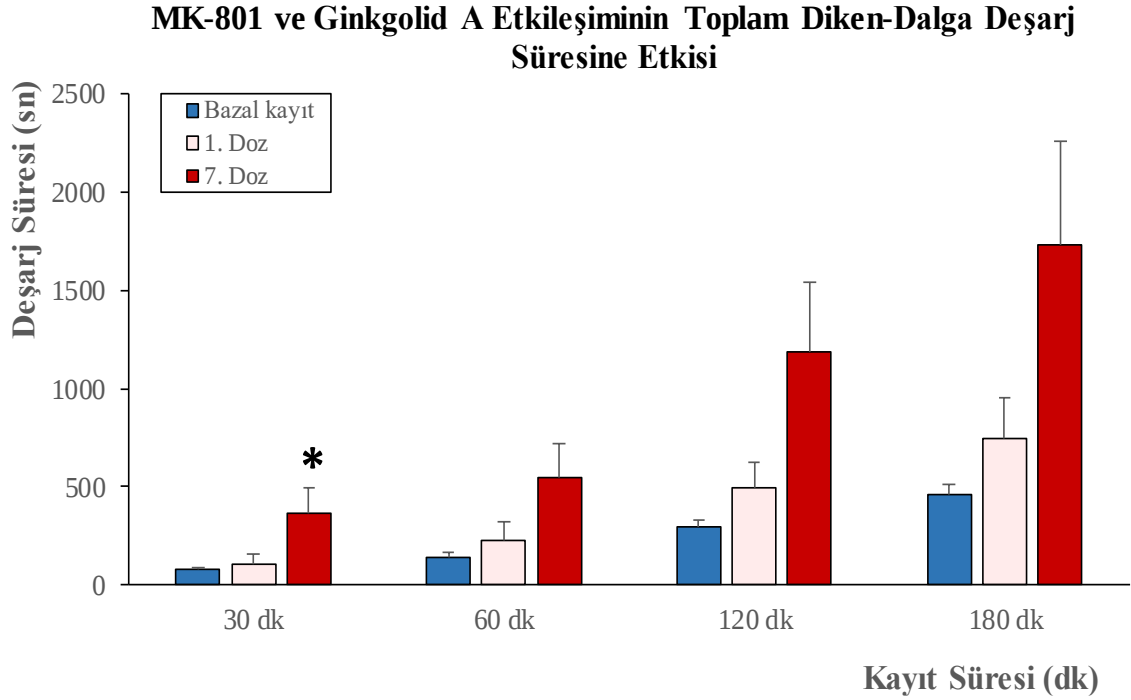
CNQX ve ginkgolid A etkileşiminde 1. doz sonrası toplam DDD süresinin 30, 60 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı, 120 dk'lık kayıt süresinde bu artışın anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi. 7. doz sonrası toplam DDD süresinin 30 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal kayıt değeri ile karşılaştırıldığında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı saptandı ($p>0.05$; Şekil 66).



Şekil 64. Ginkgolid A'nın toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p<0.05$)

Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminde 1. doz sonrası toplam DDD süresinin 30 ve 60 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerleriyle karşılaştırıldığında

istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde bu artışın anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi. 7. doz sonrası toplam DDD süresinin 30 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal kayıt değeri ile karşılaştırıldığında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı saptandı ($p>0.05$; Şekil 67).



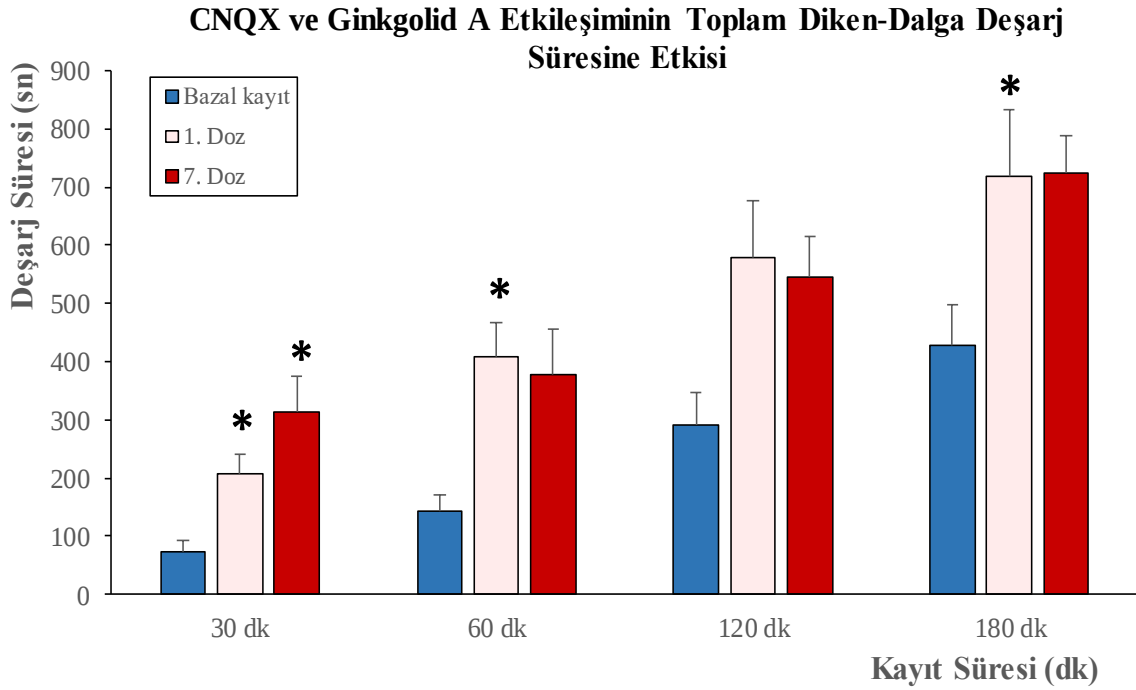
Şekil 65. MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminin toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p<0.05$)

6.3.1.3. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Ortalama Diken-Dalga Deşarj Süresine Etkisi

Kontrol grubunda 1. doz ve 7. doz sonrası 30, 60, 120, ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde ortalama DDD süresi kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$; Şekil 68).

Ginkgolid A grubunda 1. doz sonrası ortalama DDD süresinin 30, 60 ve 120 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı, 180 dk'lık kayıt süresinde bu artışın anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi. 7. doz sonrası ortalama DDD süresinin 30 dk'lık kayıt süresinde kendi bazal

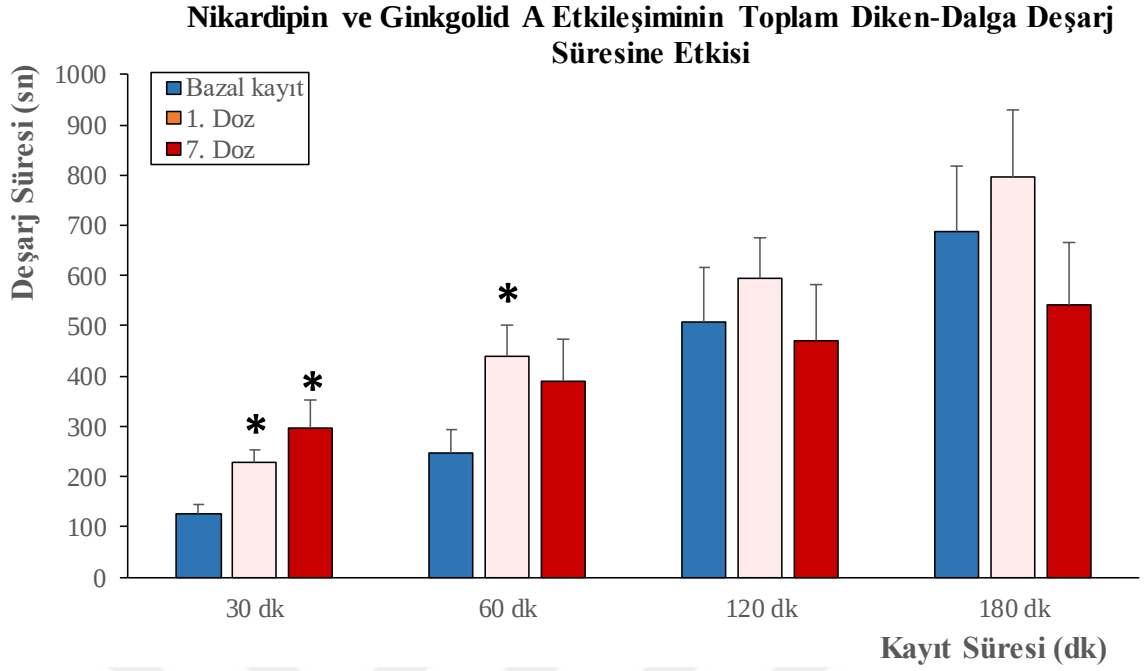
kayıt değeri ile karşılaştırıldığında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı saptandı ($p>0.05$; Şekil 69).



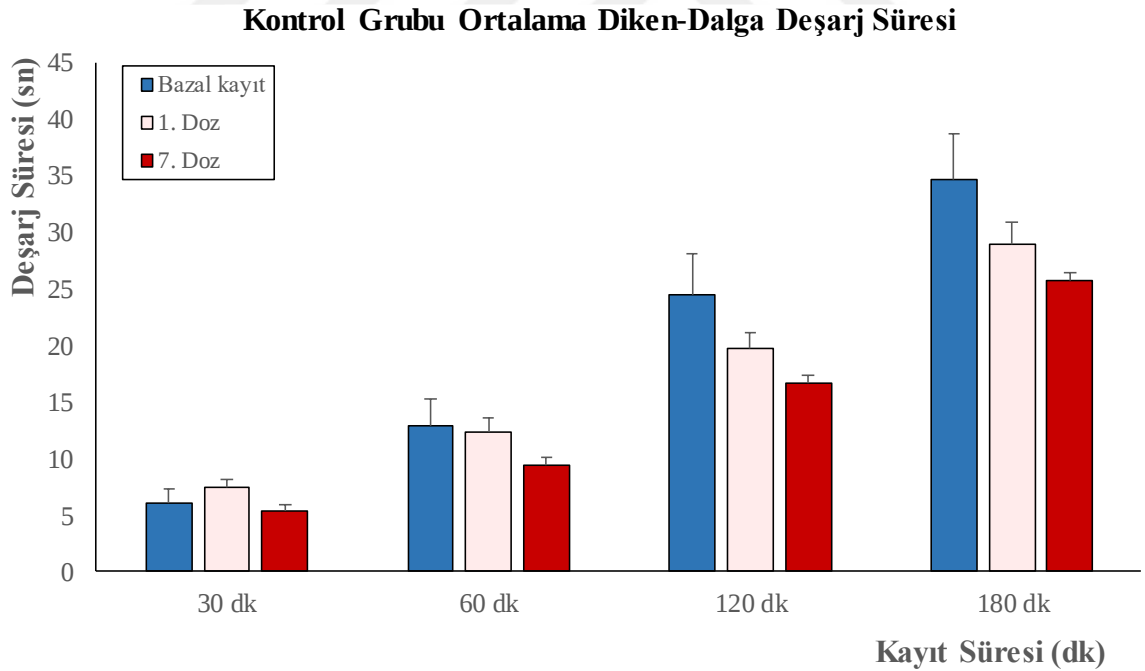
Şekil 66. CNQX ve ginkgolid A etkileşiminin toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p<0.05$)

MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminde 1. doz ve 7. doz sonrası 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde ortalama DDD süresi kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$; Şekil 70).

CNQX ve ginkgolid A etkileşiminde 1. doz sonrası ortalama DDD süresinin 30 ve 60 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde bu artışın anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi. 7. doz sonrası ortalama DDD süresi 30, 60, 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$; Şekil 71).



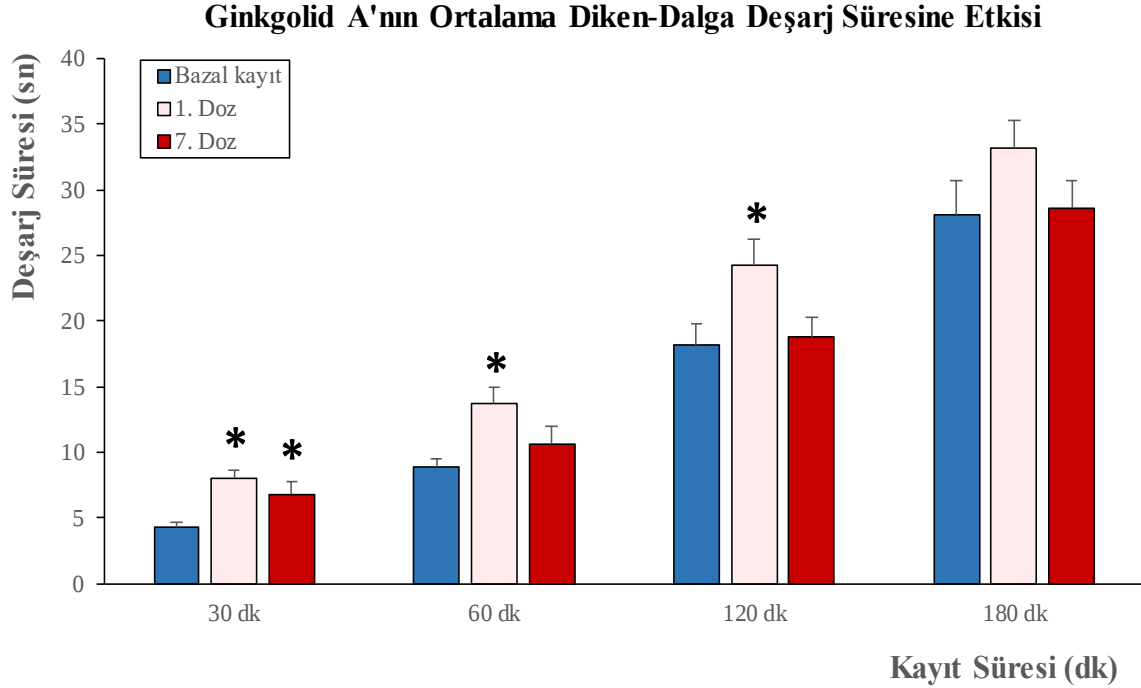
Şekil 67. Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminin toplam diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)



Şekil 68. Kontrol grubunda ortalama diken-dalga deşarj süresi

Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminde 1. doz ve 7. doz sonrası ortalama DDD süresinin 120 ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p < 0.05$; Şekil 72). 1. doz ve 7.

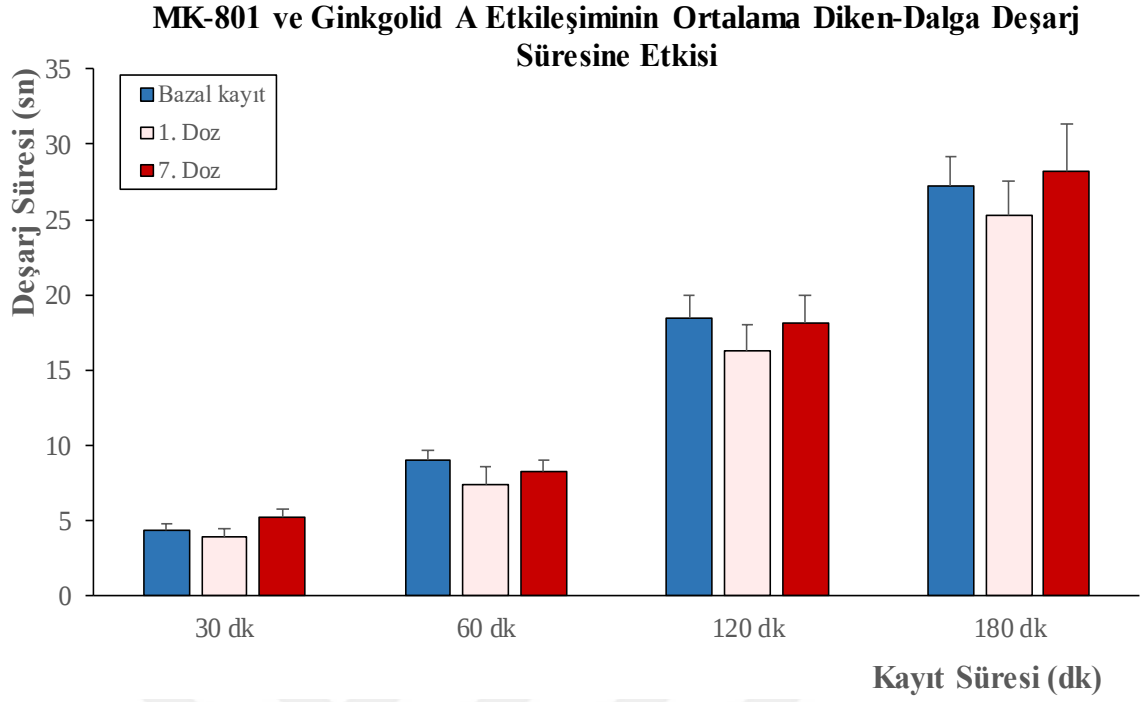
doz sonrası 30 ve 60 dk'lık kayıt sürelerinde ortalama DDD süresinin kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı saptandı ($p>0.05$; Şekil 72).



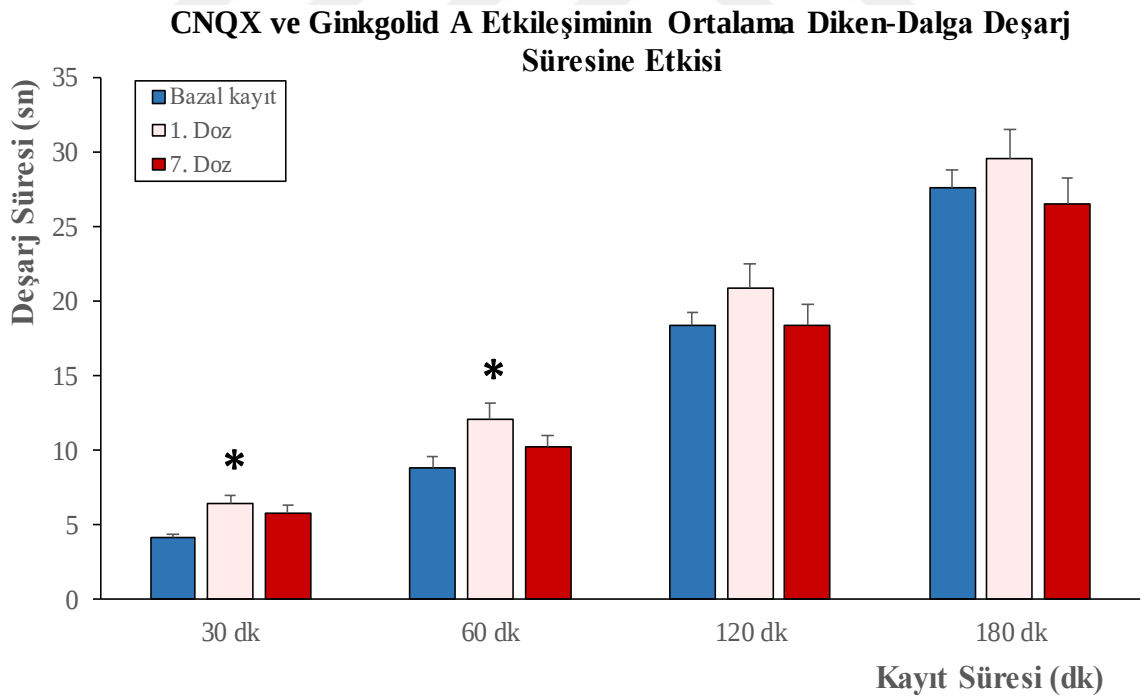
Şekil 69. Ginkgolid A'nın ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p<0.05$)

6.3.2. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Davranış Parametrelerine Etkileri

Deneylerde cerrahi işlemin lokomotor davranışa herhangi bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla cerrahi işlem öncesi ve sonrası, 7 gün boyunca i.c.v. olarak uygulanan ginkgolid A ve etkileşim gruplarının lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla da EEG kayıt işleminden sonra WAG/Rij sıçanlara açık alan ve rotarod davranış testleri yapıldı.



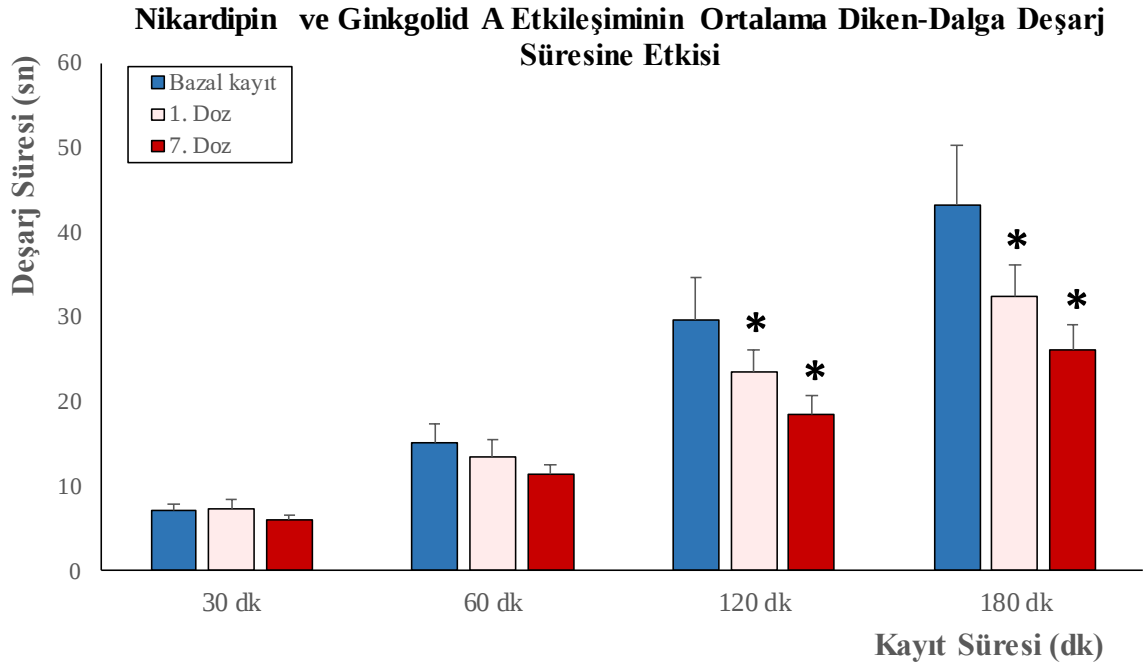
Şekil 70. MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminin ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi



Şekil 71. CNQX ve ginkgolid A etkileşiminin ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

6.3.2.1. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Açık Alan Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri

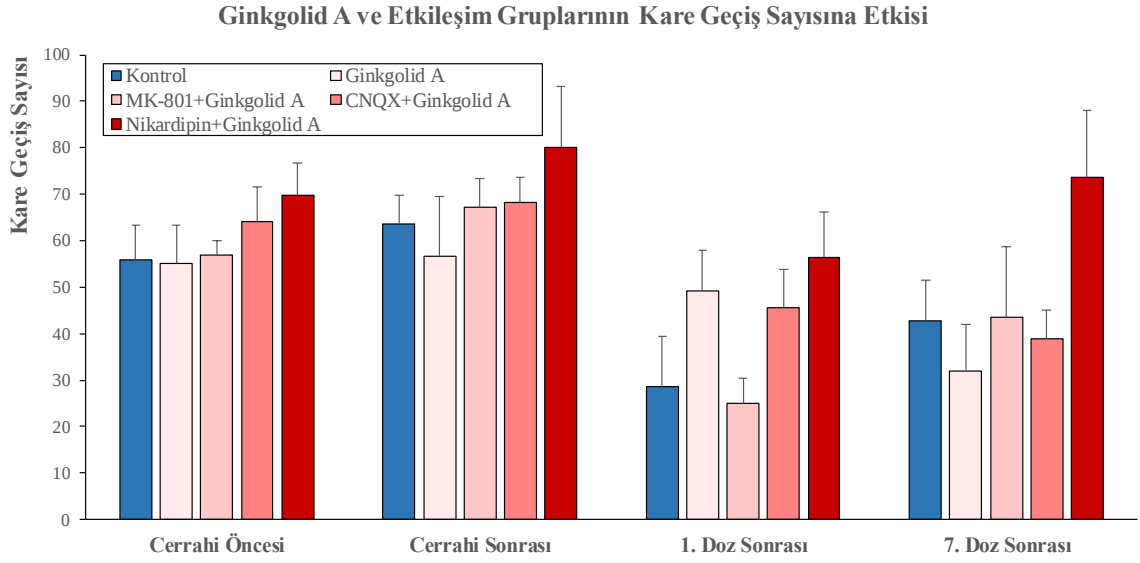
Sıçanın beş dakikalık deney süresince sergilediği lokomotor etkinlik kare geçiş sayısı ile, araştırmacı hareket aktivitesi ise arka ekstremitelerinin üzerinde doğrularak sergiledikleri şahlanma sayısı ile belirlendi. Deney süresince gerçekleştirilen defekasyon sayıları da kaydedildi ve artmış defekasyon sayısı anksiyete bulgusu olarak değerlendirildi.



Şekil 72. Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminin ortalama diken-dalga deşarj süresine etkisi (* kendi bazal kayıt değerine göre $p < 0.05$)

Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Kare Geçiş Sayısına Etkisi

Cerrahi işlem öncesi, cerrahi işlem sonrası, 1. doz sonrası ve 7. doz sonrası kontrol grubu ile ginkgolid A ve etkileşim grupları karşılaştırıldığında kare geçiş sayısında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$; Şekil 73).



Şekil 73. Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının açık alan testinde kare geçiş sayısına etkileri

Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Şahlanma Sayısına Etkisi

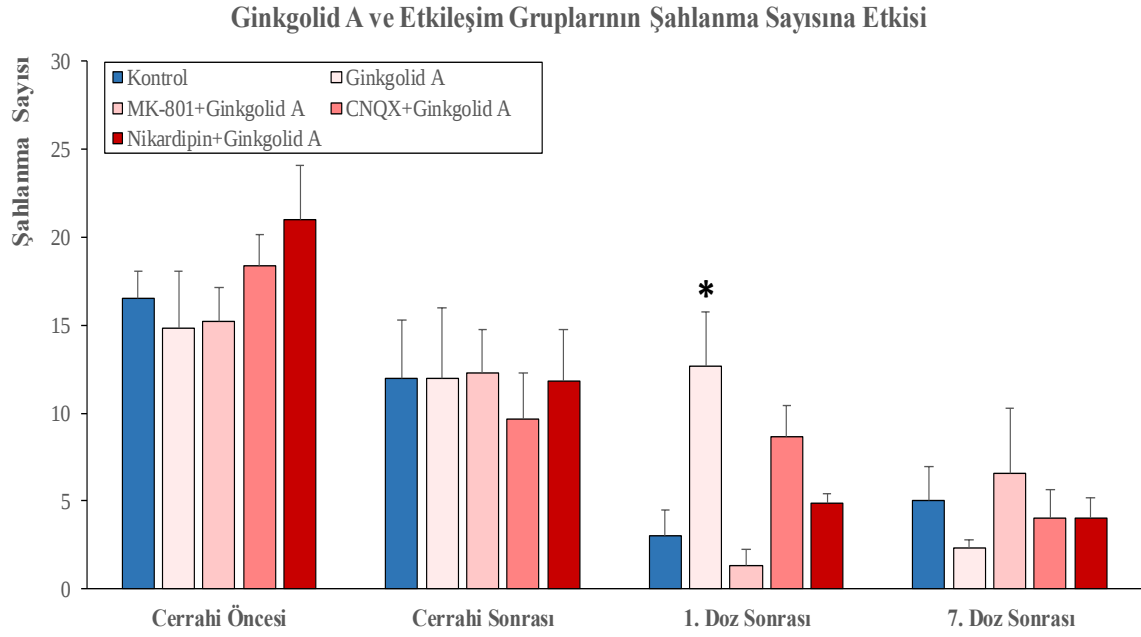
Cerrahi işlem öncesi, cerrahi işlem sonrası ve 7. doz sonrası kontrol grubu ile ginkgolid A ve etkileşim grupları karşılaştırıldığında şahlanma sayısında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). 1. doz sonrası ginkgolid A grubu şahlanma sayısının kontrol grubuna göre $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı, diğer gruplarda böyle bir etkinin görülmediği tespit edildi (Şekil 74).

Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Defekasyon Sayısına Etkisi

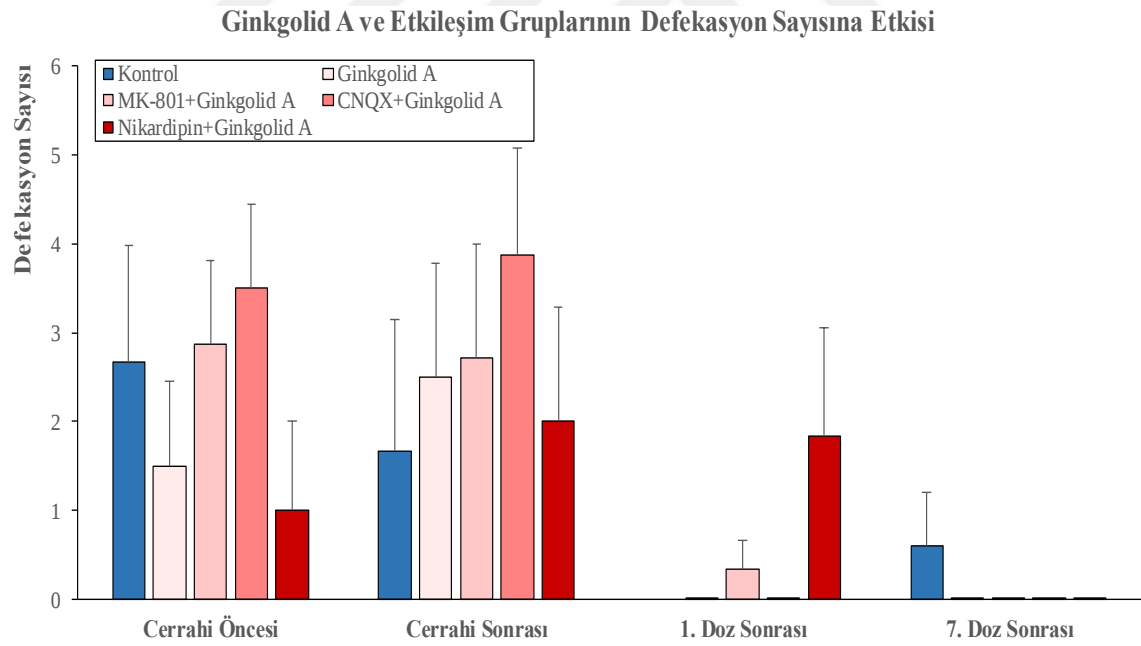
Cerrahi işlem öncesi, cerrahi işlem sonrası, 1. doz sonrası ve 7. doz sonrası kontrol grubu ile ginkgolid A ve etkileşim grupları karşılaştırıldığında defekasyon sayısında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$; Şekil 75).

6.3.2.2. Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkisi

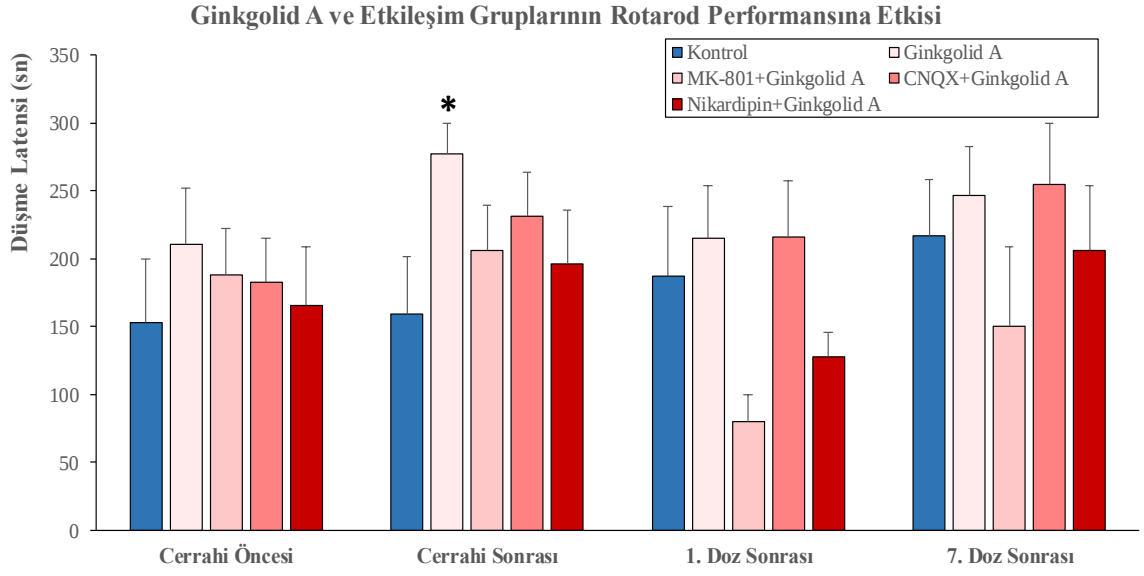
Rotarod test düzeneğinde cerrahi işlem öncesi, 1. doz sonrası ve 7. doz sonrası kontrol grubu ile ginkgolid A ve etkileşim grupları karşılaştırıldığında platformda kalma süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Cerrahi işlem sonrası ginkgolid A grubu platformda kalma süresinin kontrol grubuna göre $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı, diğer gruplarda böyle bir etkinin görülmediği tespit edildi (Şekil 76).



Şekil 74. Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının açık alan testinde şahlanma sayısına etkileri (* kontrol grubuna göre $p < 0.05$)



Şekil 75. Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının açık alan testinde defekasyon sayısına etkileri



Şekil 76. Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının rotarod test performansına etkileri (* kontrol grubuna göre $p<0.05$)

7. TARTIŞMA

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize yaygın nörolojik bir hastalıktır. Nöbet aktivitesinin eksitator ve inhibitör süreçler arasındaki bir dengesizlikten, özellikle inhibitör GABAerjik iletimdeki bir azalmadan veya glutamat aracılı eksitasyon artışından kaynaklandığı düşünülmektedir (149). Nöbet, nörolojik fonksiyonların klinik (motor, duyuşsal, otonomik, psikolojik) değışikliğı ile sonuçlanan anormal nöronal etkinlik olarak tanımlanmaktadır. Bir nöbetin altında yatan elektriksel aktivite, birkaç kortikal ve subkortikal yapıdaki büyük nöronal ağlar içinde meydana gelen hücreşel biyokimyasal sürecin net bir çıktısıdır. Bu aktivite, beynin elektriksşel aktivitesini ölçmede en önemli klinik araç olan EEG'ye yansımaktadır (89).

Jeneralize tonik-klonik, miyoklinik ve absans nöbetler idiyopatik jeneralize epilepsilerde görülen en önemli nöbet tipleridir. Çocukluk çağı absans epilepsisi idiyopatik jeneralize epilepsilerde belirgin bir yer tutmaktadır. Bu epilepsideki tipik absans nöbet, bilinçte geçici bir bozulma ve devam eden aktivitede ani başlayıp biten kısa süreli bir kesinti olarak ortaya çıkmaktadır. Tipik absans nöbetler ve çocukluk çağı absans epilepsisi ile ilişkili iktal EEG bulguları bilateral, jeneralize, yüksek-voltajlı, senkron paroksizmal 2.5-4 Hz frekansa sahip DDD'lerden oluşmaktadır. İdiyopatik jeneralize epilepsinin bir çeşidi olan absans epilepsi, jeneralize epilepsilere yaklaşımda bir model olarak kullanılmaktadır. Absans epilepsinin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılmadığı için absans epilepsinin hayvan modellerinin incelenmesi gerekli bir adım olarak görünmektedir (103). Wistar kökenli bir ırk olan WAG/Rij sıçanlar jeneralize absans epilepsinin yaygın olarak kullanılan ve geçerliliğı kabul edilmiş genetik bir modelidir (150). WAG/Rij ırkı sıçanlar, insandaki absans epilepsiye çok benzer davranışsal fenomenler eşliğinde spontan olarak meydana gelen DDD'ler göstermektedir. Bu nedenle WAG/Rij sıçanlar absans epilepsinin en çok araştırılan genetik modelleri arasındadır. Yetişkin WAG/Rij sıçanların kortikal EEG'deki diken-dalga aktivitesi 1-30 saniye süreli, 7-10 Hz'lik diken-dalga frekanslı börtstlerden oluşmaktadır. Bu genellikle 3 Hz olan insanlardaki değerdan yüksektir ve diken-dalga sayısı yaşla birlikte artmaktadır. 6 aylık sıçanlarda günde yaklaşık olarak 300-400 deşarj sayısına ulaşabilen saatte ortama 16-18 DDD gerçekleşmektedir (11).

Epilepsi genellikle ilaçla kontrol edilebilir fakat tedavi edilemez. Ayrıca, epilepsi hastalarının % 30-40'ı şu anda mevcut olan antiepileptik ilaçlara farmakolojik olarak dirençlidir. Bu durum muhtemelen epilepsinin altında yatan çok karmaşık ve anlaşılması zor mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle farklı mekanizmalarla oluşturulan deneysel epilepsiye ilişkin hayvan modellerinin kullanılması mevcut bilgiyi ilerletmek ve tedaviye yönelik yeni yaklaşımlar geliştirmesi bakımından oldukça önemlidir. Epilepsi ve epileptik nöbetlerin nasıl meydana geldiği ve nasıl kontrol edilebileceğine yönelik deneysel çalışmalar devam etmektedir. Bu süreçte farklı etiyolojik faktörler veya farklı tipteki epileptik nöbetlerin altında yatan mekanizmaları hedefleyen yeni terapötik stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır (151). Bu bağlamda prelinik ve klinik etkinliği kanıtlanmış güvenli doğal ürünlerin kullanılmasına ilişkin tedaviler, bu tür karmaşık nörolojik durumların yönetiminde büyük ilgi görmektedir (18).

“Yaşayan bir fosil” olarak da nitelendirilen *Ginkgo biloba* bitkisi Ginkgoaceae ailesinin hayatta kalan tek üyesidir. Özellikle vertigo, kulak çınlaması, solunum yolu hastalıkları (astım ve öksürük), kardiyovasküler hastalıklar, deri enfeksiyonları, Alzheimer ve yaşa bağlı bunama gibi nörolojik durumları da içeren çeşitli hastalıklarda ve geleneksel tıp uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (152). Deneysel hayvan modellerinin kullanıldığı çeşitli prelinik çalışmada, *Ginkgo biloba*'nın geleneksel kullanımı incelenmiş ve özellikle epilepsi, hafıza ve davranış bozukluklarındaki terapötik potansiyeli araştırılmıştır (153). *Ginkgo biloba* üzerinde yürütülen klinik çalışma raporları da, çeşitli nörolojik durumlarda *Ginkgo biloba*'nın klinik etkinliğini belirtmiştir (154, 155).

Ginkgo biloba yapraklarından elde edilen ekstrakt (EGb 761) serebral bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar EGb 761'in serebral ve periferik kan akımını artırdığını, demansı iyileştirdiğini ve hipoksi ve/veya iskemi gibi durumlarda bir nöroprotektif olarak hizmet ettiğini göstermiştir (53,72,156). Enerjiyi artırmak ve hafızayı güçlendirmek amacıyla reçetesiz olarak satılan, standardize edilmiş *Ginkgo biloba* yaprağı ekstraktı EGb 761, piyasada bulunan en etkili ve yaygın kullanılan nutrasötik ürünlerden biridir. Avrupa'da, EGb 761 ruh sağlığı ve genel iyilik hali ile ilişkili birçok sorun için de reçete edilmektedir. Bazı çalışmalar EGb 761'in nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu göstermiş fakat bu etkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak araştırılmamıştır (157). Genel olarak flavonoid ve terpenoidler

(ginkgolidler ve bilobalid), EGb 761'in çeşitli bileşenleri arasında aktif bileşenler olarak kabul edilmektedir (158). Aktif bileşenler ginkgoflavon glikozitler ve polisiklik lakton ginkgolidler A, B, C, J ve bilobalid olarak kabul edilmektedir. Ginkgolid A'nın koroner arter endotel disfonksiyonu üzerinde zayıflatıcı bir etkiye sahip olduğu, hepatositlerde cyp3a'nın indüksiyonuna neden olduğu ve karaciğer inflamasyonuna karşı bir koruma oluşturduğu gösterilmiştir (159). EGb 761'in terpenoid fraksiyonunun ana bileşeni olan bilobalidin, sinir dokusu üzerinde trofik ve koruyucu etkiler gösterdiği öne sürülmüştür. Bilobalidin trietiltin ile oluşturulan beyin ödemi azalttığı (160) ve sıçanlarda motor sinirlerin rejenerasyonunu hızlandırdığı (161) gösterilmiştir. Son zamanlarda Ahlemeyer ve arkadaşları, bilobalidin serumdan yoksun ve staurosporinle tedavi edilen sıçan hipokampal nöronlarında anti-apoptotik bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (162). Bununla birlikte, özellikle MSS'de bilobalidin etkisinden sorumlu mekanizmaların belirsizliği devam etmektedir.

EGb 761 içerikli ilaçlar özellikle organik beyin sendromuna bağlı gelişen unutkanlık, dikkat bozukluğu, baş dönmesi, kulak çınlaması gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili bazı bozukluklarının tedavisinde ilaç olarak reçete edilmektedir (22). Bununla birlikte, birkaç klinik çalışmada *Ginkgo biloba*'nın epileptik nöbetlere yol açabileceği bildirilmiştir (33, 34). *Ginkgo biloba*'nın epilepsi üzerindeki etkisine ilişkin literatürde az sayıda klinik ve deneysel çalışma bulunurken absans nöbetler üzerindeki etkileri ve olası etkilerinin mekanizmasına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca "epilepsi" ve "*Ginkgo biloba*" anahtar kelimeleri ile detaylı bir literatür incelemesi yapıldığında da konunun diğer deneysel epilepsi modelleri bakımından da yeterince incelenmediği ve mekanizmaya dayalı bir izahın yapılmadığı görülecektir.

Sunulan çalışma kapsamında, erişkin erkek WAG/Rij sıçanlara uygulanan EGb 761 dozları (50, 100, 200 ve 400 mg/kg) ve EGb 761'in etken bileşenleri olan ginkgolid A, B, C ve bilobalidin absans nöbetler üzerindeki etkileri *in vivo* elektrofizyolojik yöntem kullanılarak araştırılmıştır. Olası etkinin nöronal mekanizmasını belirlemek amacıyla, nöbet üzerinde etkinliği saptanan EGb 761 etken bileşeninin NMDA reseptör antagonisti MK-801, AMPA/kainat reseptör antagonisti CNQX ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokeri nikardipin ile kombinasyon ve etkileşimi de incelenmiştir. Bu maksatla, EEG elektrotu ve icv kanül yerleştirilen WAG/Rij sıçanlardan periyodik olarak EEG kayıtları alınmış ve *in vivo* elektrofizyolojik çalışmalar öncesinde ve bu çalışmalar

süresince EGb 761 dozları, EGb 761 etken bileşenleri ve ginkgolid A ve etkileşim gruplarının WAG/Rij sıçanların lokomotor davranışlara herhangi bir etkilerinin olup-olmadıklarının belirlenmesi amacıyla davranış testleri (açık alan ve rotarod) uygulanmıştır.

EGb 761 Dozlarının Epileptik Diken-Dalga Deşarjlara ve Davranış Parametrelerine Etkileri

Literatür incelendiğinde, EGb 761'in epilepsi üzerindeki etkisini araştırmayı hedefleyen yeterli sayıda çalışma olmadığı ve mevcutlarında genellikle *Ginkgo biloba*'nın klinik etkinlikleri üzerinde yoğunlaşan birkaç vaka takdimi şeklinde olduğu görülecektir (33,34). Deneysel epilepsi modellerinin kullanıldığı laboratuvar çalışmalarında EGb 761'in etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (37, 38). *Ginkgo biloba*'nın iyi kontrol edilen epilepsili hastalarda epileptik nöbetleri artırdığı ve epilepsi hikayesi bulunmayan bireylerde nöbetlere yol açtığı gösterilmiştir (34, 163, 164). *Ginkgo* fındığı intoksikasyonuna ilişkin belgelenen ilk vaka 1881'de görülmüş ve diğer vakalar ise bu tarihten sonra rapor edilmiştir (31, 165). Konuya ilişkin ilk bulgulardan bir tanesi II. Dünya Savaşı sonrasında gıdanın yetersiz olduğu dönemlerde, *ginkgo* fındığının aşırı miktarlarda tüketilmesine bağlı olarak nadiren de olsa konvülziyonların gelişebileceğine ilişkin veridir (32). *Ginkgo biloba* fındığının aşırı tüketilmesi tonik ve/veya klonik konvülziyonlara, kusma ve bilinç kaybına neden olmaktadır (30). *Ginkgo* kuruyemişlerinin tüketilmesinden sonra, geçmişte veya ailesinde epilepsi öyküsü olmayan, daha önce sağlıklı olan 36 yaşında bir kadında kusma ve jeneralize tonik ve klonik konvülziyonlar gelişmiştir (33). 2001 yılında yayımlanmış bir çalışmada daha önce takip edilmekte olan iki yaşlı epilepsi hastasında EGb 761 kullanılmaya başlandıktan iki hafta sonra tekrarlayan nöbetlerin görüldüğü, ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra ise nöbetlerin sonlandığı bildirilmiştir (23). Yine çok sayıda *ginkgo* fındığı tüketen iki yaşındaki kız çocuğunda, yedi saat sonra kusma ve ishal başlamış ve dokuz saat sonra afebril konvülziyon görülmüştür (31). Ayrıca, yaklaşık 50 *ginkgo* fındığını yanlışlıkla tüketen iki yaşındaki erkek çocukta dört saat sonra bu fındığa bağlı beş dk jeneralize tonik konvülziyon geliştiği ifade edilmiştir (30). İlgili klinik çalışmadaki bulgular EGb 761'in prokonvülzan etkisi bakımından sunulan çalışmanın I. deney dizaynı kapsamında elde edilen bulgular ile örtüşmektedir, ancak sunulan çalışmada *Ginkgo biloba*'nın standardize ekstraktı olan EGb 761 kullanılmış ve bu

ekstraktın içeriğinde toksik özelliğe sahip ginkgolik asit bileşenleri 5 ppm ile sınırlandırılmıştır (166). Sunulan çalışmada EGb 761 dozlarının absans nöbetler üzerindeki etkileri incelendiğinde, yalnızca 400 mg/kg EGb 761 grubunda 1. ve 7. dozda DDD sayısının, 1., 7. ve 14. dozda toplam DDD süresinin, 1. ve 7. dozda ortalama DDD süresinin bazal kayıt değerlerine göre anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p < 0.05$). 400 mg/kg EGb 761'in epileptik DDD parametrelerini artıran bu etkisi 21. ve 28. dozda görülmemiştir. 400 mg/kg EGb 761 dozunun tespit edilen etkisinin ilerleyen haftalarda görülmemesi, WAG/Rij sıçanların EGb 761'e karşı tolerans geliştirebileceğini akla getirmektedir. Bununla ilgili olarak literatür incelendiğinde Kunelskaia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nörosensoriyel işitme kaybı ve vasküler etiyolojiye bağlı kulak çınlamasının tedavisinde kullanılan EGb 761 içerikli Tanakanın etkinliği bu ilaca karşı geliştirilen tolerans olarak değerlendirilmiştir. Tanakan ilk olarak 90 gün boyunca günde üç kez 40 mg dozda uygulanmıştır. İkinci tedavi (90 gün boyunca günde üç kez 40 mg), ilk tedavinin bitiminden 180 gün sonra başlatılmıştır. Tedavinin sonuçları 90, 180 ve 240. günlerde değerlendirilmiş ve son değerlendirme 360. günde yapılmıştır. Tanakan ile yapılan ilk tedavinin işitme fonksiyonunu etkin bir şekilde iyileştirdiği ve kulak çınlaması üzerinde belirgin bir fayda sağladığı ve tüm gözlem döneminde ise (12 ay) tedavi sonuçlarının sabit kaldığı ve ilaç kullanılmasının ilave bir katkı sağlamadığı tespit edilmiştir (167). Bu bulgular EGb 761'e karşı tolerans gelişimin söz konusu olabileceğini destekleyebilir. Sunulan çalışmada EGb 761'in 200 mg/kg dozu DDD sayısını 1. ve 7. doz uygulamasından sonraki ilk 30 dk'da, toplam DDD süresini 1. ve 7. doz uygulamasından sonraki 30 ve 60 dk'lık kayıt süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artırmıştı fakat aynı etki ortalama DDD süresinde saptanmamıştır. 100 ve 200 mg/kg EGb 761 dozu DDD sayısı yönünden incelendiğinde 100 mg/kg EGb 761'in 14. doz uygulamasındaki 120 dk'lık EEG kayıt süresinde, 200 mg/kg EGb 761'in de 180 dk'lık kayıt süresinde 28. dozdaki DDD sayısını bazal değerine göre azalttığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada DDD görülme sıklığının barınma koşullarından etkilenip etkilenmediğini araştırmak amacıyla, WAG/Rij ve ACI kontrol sıçanlarına 60 gün boyunca zenginleştirilmiş ve fakir içeriğe sahip beslenme şartları uygulanmış ve zenginleştirilmiş beslenme şartlarının absans nöbetleri artırdığı tespit edilmiştir (147). DDD'lerin sayısı ve/veya süresi açısından WAG/Rij sıçanları arasındaki değişkenliğin kalıtımın tek bir gen lokusuna bağlı olmadığı fikrini destekleyen bu örnek çevresel ve

epigenetik faktörlerin bu değişkenlikte rol oynadığına ilişkin kanaati güçlendirmektedir (147, 148). Bu bağlamda EEG kayıt koşulları absans nöbetlerin güvenilir bir ölçümü için kritik öneme sahiptir. Örneğin ani yüksek bir gürültü devam eden bir DDD'yi kesintiye uğratabilir. Hayvanlar yeni bir ortama yerleştirildiğinde ya da elektriksel ayak-şoku gibi irrite edici bir olaydan hemen sonra daha az DDD'lerin kaydedildiği görülmüştür. Gıda veya su yoksunluğunun tetiklediği uyarılma, çevresel uyaranların olması, bilişsel bir görev ve bedensel bir faaliyetin yürütülmesi gibi tüm bu çeşitli durumların hepsi DDD'lerin sayısını azaltmaktadır. Ayrıca insanlarda ve sıçan modellerinde DDD'lerin oluşumu kesinlikle vijilans seviyelerine bağlı olmaktadır. Epileptik aktivite ve vijilans (uyanıklık) düzeyleri arasındaki ilişkilere dair birçok hayvan çalışması, DDD'nin, pasif uyanıklık ve hafif yavaş dalga uykusu sırasında baskın olduğunu ve REM uykusu, aktif uyanıklık ve derin yavaş dalga uykusunda nadiren bulunduğunu göstermiştir (122, 168). Benzer şekilde insanlarda aktif uyanıklık ve derin yavaş dalga uykusunda DDD miktarı çok düşüktür (169, 170). Sunulan çalışmada deney gruplarına uygulanan maddelerin etkisinin elektroensefalografik olarak incelenmesi kapsamında WAG/Rij sıçanların absans nöbetlerine ilişkin epileptik DDD parametrelerinde farklı EEG kayıt dönemlerinde gözlenen ve anlamlı olmayan bu değişkenlikler, WAG/Rij sıçanlardaki DDD'lerin ifadesi ve görülme sıklığının birçok faktör tarafından etkilenebiliyor olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte WAG/Rij sıçanlarda epileptik DDD parametrelerinin ifadesinde bireyler arasındaki bu farklılıkları en aza indirmek ve deneysel şartları optimum düzeyde tutmak için tüm deneyler süresince azami gayret sarf edilmiştir.

I. deney dizaynı kapsamında WAG/Rij sıçanların absans nöbetlerine ilişkin epileptik DDD parametrelerinin elektroensefalografik olarak incelenmesiyle elde edilen bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde 28 gün boyunca oral gavaj yöntemiyle kronik olarak uygulanan EGb 761 dozlarından 400 mg/kg EGb 761'in DDD sayısını, toplam DDD süresini ve ortalama DDD süresini istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artırdığı tespit edilmiştir. Klinik çalışmalarda ifade edilen ginkgo fındığına bağlı intoksikasyon ve nöbetler *Ginkgo biloba*'nın genel etkisini tartışmak üzere bir kenarda tutulduğunda, EGb 761 kullanımına bağlı insanlarda gelişen nöbet bulguları ile sunulan çalışmanın I. deney dizaynı kapsamında elde edilen 400 mg/kg EGb 761'in WAG/Rij sıçanların epileptik DDD parametrelerini artırması yönündeki bulgular ile uyumludur (30, 33, 34, 163-165).

Ginkgo biloba'nın epilepsi üzerindeki etkisini inceleyen az sayıdaki deneysel epilepsi çalışmasından bir tanesi elektriksel kindling modeli kullanılarak Çinçilla tavşanları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu hayvanlara 20 mg/kg EGb 761 uygulandığında epileptojenik odak için daha zayıf elektriksel uyaranlara ihtiyaç duyulduğu, kindling oluşumu için gerekli elektriksel uyaran sayısının daha az ve latensin daha kısa olduğu belirlenmiştir. İlgili çalışmada EGb 761'in muhtemelen hipokampus nöronlarının depolarizasyonuna yol açarak proepileptojenik etkiye sahip olduğu açıkça ortaya konulmuştur (171). Diğer bir çalışmada 200 mg/kg EGb 761 dozunun PTZ ile indüklenen nöbetleri şiddetlendirdiği ve nöbete bağlı mortalitede artışa neden olduğu bildirilmiştir (37). Ayrıca 200 mg/kg dozda EGb 761'in Wistar sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan pikrotoksin (PTX)'e bağlı gelişen epileptiform aktiviteyi artırarak prokonvülzan bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (38). Bununla birlikte literatürdeki konuya ilişkin çalışmalardan bir kısmında ginkgo ve bileşenlerinin antikonvülzan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (134,172,173). Farelerde PTZ ile oluşturulan oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, oral yoldan uygulanan 100 mg/kg EGb 761'in nöbetlere karşı koruyucu olduğu ve beyin dokularında PTZ'nin neden olduğu oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir. Ayrıca EGb 761 antioksidan etkinlik üzerinden nöbet latensi ve skorlarını etkileyerek PTZ'ye bağlı konvülzif davranışlara karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (39). Diğer bir çalışmada 25 ve 50 mg/kg dozlarda EGb 761'in kainik asitle oluşturulan nöbetlere karşı sodyum valproatın antikonvülzan ve nöroprotektif etkisini artırdığı tespit edilmiştir (136). Sasaki ve arkadaşları ise elektroşok veya kimyasal yolla oluşturulan konvülziyonlara karşı EGb 761'in antikonvülzan bir etki oluşturduğunu bildirmişlerdir (174). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada fenitoin ile *Ginkgo biloba* ekstraktının kombinasyonu antiepileptik bir ilaç olan fenitoinin antikonvülzif etkisini artırmış ve bu bulgulara göre yazarlar ilaca dirençli epilepsi hastalarında *Ginkgo biloba*'nın tedaviye yardımcı olabileceğini ifade etmişlerdir (175). Temporal lob epilepsisinin lityum-pilokarpin sıçan modelinde, *Ginkgo biloba*'nın düşük nöbet şiddet skoru ile belirtilen spontan tekrarlayan nöbetleri inhibe ettiği, ayrıca tekrarlayan nöbetlerle ilişkili saldırganlık, anksiyete benzeri davranış, spasyal kognitif fonksiyon ve hafıza bozukluklarını azalttığı gösterilmiştir (176). Sunulan çalışmadan elde edilen bulgular EGb 761'in deneysel epilepsi modellerinde antikonvülzan etki sergileyebileceği veya antikonvülzanların etkisini potansiyalize edebileceğine yönelik iddiaları

desteklememektedir. Bununla birlikte uygulanan EGb 761'in WAG/Rij sıçanlarda görülen absans nöbetler üzerinde prokonvulsan etki sergilemesi, Yıldırım'ın (37) çalışmasında ifade edilen PTZ ile indüklenen nöbetlerde 200 mg/kg EGb 761'in prokonvülzan bir etkiye sahip olduğuna ilişkin bulgular ve Şekerci'nin (38) çalışmasında belirtilen 200 mg/kg EGb 761'in Wistar sıçanlarda PTX'e bağlı epileptiform aktiviteyi artırarak prokonvülzan bir etki gösterdiğine yönelik bulgularla uyumlu görünmektedir.

Ginkgo biloba'ya atfedilen tıbbi iddiaların birçoğu henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen, bilimsel literatür nöbetleri hem uyarma hem de baskılama yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. *Ginkgo biloba* nöbet aktivitesini indükleyen ve inhibe eden bileşenler de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik olarak aktif kimyasal maddeler içermektedir. *Ginkgo biloba* bitkisindeki başlıca terapötik bileşenler ginkgolidler ve bilobaliddir (40). Ginkgo ekstraktlarının antiepileptik etkilerinin, bir seskiterpenoid lakton olan bilobalid tarafından kısmen sağlandığı varsayılmaktadır. Bilobalid, GABA_A reseptörlerinin klorür kanalındaki alanlarda etki gösterirler ve dolayısıyla negatif allosterik modülatörlerdir. Antiepileptik etkinin GABA reseptörlerinin aracılık ettiği iyon akımlarının modülasyonunu gerçekleştiren EGb 761'in flavonoidleri aracılığı ile ilişkili olabileceği de belirtilmektedir (177, 178). *Ginkgo biloba* ekstraktının epileptojenik ve antiepileptojenik etkileri, çoğunlukla GABA içeriğinin değişmesiyle açıklanmaktadır, fakat beynin çeşitli bölgelerindeki NMDA reseptörleri, beta reseptörleri gibi transmitter sistemleri de dikkate alınmalıdır (179, 180). Ayrıca Ginkgo yapraklarında bulunan ginkgolidler ve bilabolidin trombosit aktive edici faktörü antagonize ettiği ve böylece nöbetlere neden olabilecek iskemik hasar oranını azalttığı bilinmektedir (72). *Ginkgo biloba*'nın, eksitatör nöronal iletiye aracılık eden glutamat reseptörü NMDA'nın uyarıcı etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir (172). Yukarıda ifade edilen süreçler *Ginkgo biloba*'nın antikonvülzan etkinliğine ilişkin muhtemel mekanizmalar olarak düşünülmektedir.

Klinik çalışmalarda ginkgo fındığının prokonvülzan etkisini izah etmeye yönelik diğer bir mekanizmada ise 4'-MPN'nin etkisine bağlanmaktadır. Ginkgotoksin, glutamat dekarboksilazın bir koenzimi olan piridoksal fosfatın yarışmalı bir antagonisti olarak işlev görür. Piridoksal fosfatın tükenmesi, glutamat dekarboksilaz aktivitesinin azalmasına neden olarak GABA oluşumunu azaltır ve böylece ginkgotoksin proepileptojenik etki oluşturmaktadır (29). *Ginkgo biloba* yaprağının bileşenlerinden özellikle bilabolid,

nöbetlere neden olan ginkgotoksin metabolizmasını artırabilmektedir (31). Ginkgo ağacının yaprakları ticari olarak satılan ginkgo ürünleri için bir kaynaktır. Ticari ginkgo ürünlerinin büyük bir kısmı nöbet oluşumu için yeterli miktarda 4'-MPN içermemesine rağmen, hasat mevsimine ve bileşenlerin muhtemel içeriğine bağlı olarak, 4'-MPN çocuklar ya da nöbet geçmişi olan hassas bireylerde nöbet oluşturmak için yeterli miktarda bulunabilmektedir (35). Arenz ve ark. ginkgo yapraklarında ve ticari olarak temin edilebilen ginkgo preparatlarında 4'-MPN'nin varlığını göstermiştir (36).

Ginkgo biloba'nın epileptik nöbetleri nasıl etkinleştirebileceğine ilişkin muhtemel mekanizmalardan bir tanesi Monaca ve ark.'nın yaptıkları çalışmada önerilmiştir (181, 182). İlgili çalışmada trombosit agregasyon faktörü için antagonistik özelliğe sahip ginkgonun farelerde strikin ile indüklenen konvülsiyonları kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Çalışmada *Ginkgo biloba*'nın inhibitör nörotransmitter olan glisin üzerindeki olası düzenleyici etkisi ifade edilmiştir. Ayrıca farelere önceden uygulanan ginkgonun, antikonvülzan ilaçlar olan sodyum valporat ve karbamazepin varlığında, GABA antagonisti pikrotoksinin prokonvülzan etkisini artırdığı tespit edildi. Bu etkinin ginkgo bileşenlerinin anti-GABAerjik özelliklerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (181, 182). Ginkgonun prokonvülzan etkisini izah etmeye yönelik diğer muhtemel bir hipotez, antikonvülzan ilaçların aşırı metabolizmasına neden olan sitokrom P450 enzim sisteminin uyarılmasına dayanmaktadır. Zhou ve ark., bitkisel kaynaklı ilaçların çeşitli bileşenleriyle sitokrom P450 enzim sisteminin inhibiyonu ve indüksiyonunu göstermiştir (183). Eğer bir ilaç metabolize olurken sitokrom P450 enzim sistemi uyarılırsa, ilacın dolaşımdan uzaklaştırılması hızlanacak ve onun terapötik faydası azalacaktır (184). Antikonvülzan ilaçların varlığında ginkgonun nöbet aktivitesini artırdığını belgeleyen Granger (34), ginkgo ürünleri kullanımı sonrası iki hafta içinde nöbet geçiren iki epilepsi hastası tanımlamıştır. Bu bitkisel ürünlerin kesilmesinden sonra her iki hastada kullanmakta oldukları antiepileptik ilaçların dozajı artırmaksızın nöbet kontrolü sağlanmıştır (34). Miller (185), ginkgo nörotoksini 4'-MPN'nin antikonvülzan ilaçların koruyucu etkisini yok edebileceği düşüncesi ile epileptik hastalarda ginkgo ürünlerinin kullanımına ilişkin tavsiyede bulunmuştur. Tyagi ve Delanty (186), ginkgo kullanımının nöbet eşliğini düşürebileceğini ve antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanılmaması gerektiğini önermiştir (186). Bu duruma ilişkin olarak ekstraktın kullanımına bağlı epileptojenik aktivite artışının gözlenmesi gerektiği ve özellikle hassas yaşlı popülasyonda EGb 761

kullanımında dikkatli olunması gerektiği ifade edilmiştir (171). Sunulan doktora tez çalışmasında ginkgonun standardize ekstraktı EGb 761'in absans epilepsinin genetik hayvan modeli olan WAG/Rij sıçanlarda prokonvülzan bir etki sergilediği gösterilmiştir. Elde edilen bulgulara göre 400 mg/kg EGb 761'in WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetlere ilişkin epileptik DDD parametrelerini anlamlı düzeyde artırdığı tespit edilmiştir.

Sunulan tez çalışması kapsamında *in vivo* elektrofizyolojik çalışmalar öncesinde ve bu çalışmalar süresince EGb 761 dozlarının açık alan ve rotarod testinde WAG/Rij sıçanların lokomotor performanslarına etkisi de değerlendirilmiştir. Açık alan testinde kontrol grubu ile EGb 761 grupları karşılaştırıldığında kare geçiş sayısında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi. Açık alan testinde değerlendirilen diğer iki parametre sıçanların araştırmacı hareket ve defekasyon sayılarıdır. Araştırmacı hareket sayısındaki azalma ve defekasyondaki artış hayvanlarda emosyonel aktivitede yükselme olarak değerlendirilmektedir (187). Bu iki parametreden defekasyon sayısında gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte kontrol grubu EGb 761 grupları ile karşılaştırıldığında 400 mg/kg EGb 761'in şahlanma sayısını 7. ve 21. doz sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artırdığı, 100 mg/kg EGb 761'in ise 14. doz sonrasında şahlanma sayısını kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalttığı saptandı. Rotarod performansında kontrol grubu EGb 761 grupları ile karşılaştırıldığında 1. doz, 7. doz, 21. doz ve 28. doz sonraları platformda kalma süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın bulunmadığı tespit edildi. Bununla birlikte 14. doz sonrasında EGb 761 dozları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 100 mg/kg EGb 761'in platformda kalma süresini istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde kısalttığı saptandı. Açık alan ve rotarod test bulguları birlikte değerlendirildiğinde görülen etkinin sadece bazı doz sonrası günlerde olduğu, bu etkinin sonraki test aşamalarında görülmemesi WAG/Rij sıçanların davranış durumlarına ait o günkü performans durumları ile ilişkili olabileceği yorumu yapılabilir. Buradan yola çıkarak WAG/Rij ırkı erkek sıçanlara 28 gün boyunca oral olarak uygulanan 50, 100, 200 ve 400 mg/kg EGb 761'in davranış verileri olan lokomotor etkinlik ve anksiyete düzeyine herhangi bir olumsuz etki sergilememiştir.

EGb 761 Etken Bileşenlerinin Epileptik Diken-Dalga Deşarjlara ve Davranış Parametrelerine Etkileri

Sunulan tez çalışmasında II. deney dizaynı kapsamında erişkin erkek WAG/Rij sıçanlara 7 gün i.p. olarak uygulanan EGb 761'in etken bileşenleri ginkgolid A, B, C ve bilobalidin absans nöbetler üzerindeki etkileri *in vivo* elektrofizyolojik yöntem kullanılarak araştırılmıştır. Ginkgolid A'nın absans nöbetlere ilişkin epileptik DDD parametrelerinden DDD sayısını ve toplam DDD süresini 7. dozda 180 dk'lık EEG kayıt süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artırdığı tespit edilmiştir. Ginkgolid B'nin DDD sayısı, toplam DDD süresi ve ortalama DDD süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde herhangi bir etki meydana getirmediği saptandı. Ginkgolid C'nin 1. dozdan itibaren DDD sayısını ve toplam DDD süresini istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artırdığı ve 7. dozda da absans nöbetler üzerindeki etkisini sürdürdüğü tespit edilmiştir. Aynı şekilde bilobalid DDD sayısını, toplam DDD süresini ve ortalama DDD süresini 1. ve 7. dozda bazal değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artırmıştır. Sunulan çalışma bulgularına göre ginkgolid A, C ve bilobalidin WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetlere ilişkin epileptik DDD parametrelerini artırarak prokonvülzan etki gösterdiği tespit edilmiştir. Literatürde EGb 761'in etken bileşenlerinin epilepsi üzerindeki etkisini konu edinen ve sunulan çalışma bulgularının tartışılmasını sağlayacak oldukça sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Sasaki ve arkadaşları (134), bilobalidin sıçan hipokampusunda Schaffer kollaterallerinin elektriksel stimülasyonu ile ortaya çıkarılan spike popülasyonunun amplitüdünü önemli ölçüde yükselttiği ve böylece eksitator nöronal iletiyi artırdığını ileri sürmüştür. Aynı zamanda bilobalidin muskimol kaynaklı inhibisyonu azaltarak GABAerjik inhibisyonunda bir azalma oluşturabileceği de bildirilmiştir (134). EGb 761 etken bileşenlerinin epilepsi üzerindeki genel etkisini araştıran az sayıdaki çalışma bilobalidin antikonvülzan etkisine yönelik bulgular içermektedir (172,188). Deneysel bir çalışmada bilobalidin izoniazid, PTZ ve 4'-MPN ile oluşturulan konvülziyonlara karşı fenobarbitalden zayıf da olsa antikonvülzan bir etki oluşturduğu gösterilmiştir (173,174). Modeller için kullanılan prokonvülzan maddelerin GABA ile ilişkili nöronal iletiyi etkilediği ve konvülziyonları indükledikleri bilindiğinden, bilobalidin antikonvülzan etki mekanizmasının GABA aracılı nöronal iletimin modülasyonunu içerdiği varsayılmış fakat bu iletimi nasıl düzenlediğinin bilinmediği ifade edilmiştir (173,174). Sasaki ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir

çalışma, farelere uygulanan bilobalidin muhtemelen glutamik asit dekarboksilaz aktivitesinin potansiyalizasyonu yoluyla ve 67 kDa'luk glutamik asit dekarboksilaz miktarını yükselterek hipokampus ve serebral kortekste GABA seviyelerini artırdığı fakat striatumda böyle bir etki meydana getirmediğini göstermiştir. Hipokampus ve serebral korteks gibi beyin bölgelerinde GABAerjik fonksiyondaki değişikliklerin epilepsi veya antikonvülzan etkilere karıştığı düşünülmüştür (189). Diğer bir çalışmada bilobalid hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak glutamaterjik eksitotoksik membran yıkımını inhibe etmiş, sistemik olarak verilen bilobalid, beyinde hipokampal NMDA infüzyonlarının konvulsif etkisini baskılamıştır (172). Ayrıca bilobalidin depolarizasyonun neden olduğu glutamat salınımını sonrasında ya da hipoksik/hipoglisemik yapay serebrospinal sıvı ile perfüzyon yoluyla açığa çıkan salınım aracılığıyla MSS'de eksitator nörotransmisyonu azalttığı gösterilmiştir (190). Başka bir çalışmada ginkgolid B'nin doza bağlı olarak paraventriküler nöronların spontan deşarj hızını inhibe edebileceği ve ayrıca paraventriküler dilimine ilişkin preparatlarda L-glutamat, Bay K 8644 (L-tipi kalsiyum kanal agonisti) ile indüklenen deşarjları azaltabildiği gösterilmiş ve ginkgolid B'nin paraventriküler nöronların spontan deşarjını inhibe ettiği ve glutamatın intrasellüler Ca^{2+} üzerindeki etkisini modüle ederek beyindeki nöronları koruyabileceği ifade edilmiştir (191). EGb 761'in etken bileşenlerinin epilepsi ile ilişkisini irdeleyen az sayıdaki çalışmada özellikle bilobalidin antikonvülzan etki sergilediği belirtilmiştir (173, 174). Sunulan çalışmadaki II. deney dizaynı kapsamında *in vivo* elektrofizyolojik yöntem kullanılarak gerçekleştirilen deneylerde ginkgolid A, C ve bilobalidin WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetleri artırarak prokonvülzan bir etki gösterdikleri saptanmıştır. Sunulan çalışmanın bulguları EGb 761'in etken bileşenlerinden özellikle bilobalidin antikonvülzan etki sergileyebileceğine yönelik iddiaları desteklememektedir. Bununla birlikte bilobalidin eksitator nöronal iletiyi artırdığını bildiren çalışma bulguları ile örtüşmektedir (134). Literatürde EGb 761'in etken bileşenlerinin epilepsi üzerindeki etkilerini *in vivo* elektrofizyolojik yöntem ile araştıran herhangi bir deneysel çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle sunulan çalışmanın bulguları, absans epilepsinin genetik hayvan modeli olan WAG/Rij sıçanlarda EGb 761'in etken bileşenlerinin absans nöbetler üzerindeki etkilerinin elektroensefalografik olarak incelenmesine yönelik literatürdeki boşluğu doldurmak adına önemli görünmektedir.

Sunulan tez çalışması kapsamında *in vivo* elektrofizyolojik çalışmalar öncesinde ve bu çalışmalar süresince EGb 761 etken bileşenlerinin açık alan ve rotarod testinde WAG/Rij sıçanların lokomotor performanslarına etkisi de değerlendirilmiştir. Açık alan testinde EGb 761 etken bileşenleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1. doz sonrası kare geçiş sayısının ginkgolid C ve bilobalid gruplarında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde azaldığı tespit edildi. EGb 761 etken bileşenleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1. doz ve 7. doz sonrası şahlanma sayısının sadece bilobalid grubunda $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde azaldığı, aynı etkinin diğer gruplarda görülmediği saptandı. EGb 761 etken bileşenleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1. doz ve 7. doz sonrası defekasyon sayısında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı görüldü. Rotarod testinde kontrol grubu ile EGb 761 etken bileşenleri karşılaştırıldığında 1. doz sonrası ve 7. doz sonrası platformda kalma süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı tespit edildi. Davranış testlerine ait bulgular birlikte değerlendirildiğinde WAG/Rij ırkı erkek sıçanlara 7 gün boyunca i.p. olarak uygulanan ginkgolid C kare geçiş sayısını ve bilobalid ise kare geçiş sayısı ile şahlanma sayısını azaltarak lokomotor aktivite üzerinde olumsuz yönde bir etki sergilediği sonucuna ulaşılmıştır. Sasaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada farelere 4 gün boyunca o.g. olarak uygulanan 30 mg/kg bilobalidin lokomotor davranış üzerinde belirgin bir etki oluşturmada antikonvülzan etkinlik sergilediği gösterilmiştir (173).

Ginkgolid A ve Etkileşim Gruplarının Epileptik Diken-Dalga Deşarjlara ve Davranış Parametrelerine Etkileri

Sunulan tez çalışmasında III. deney dizaynı kapsamında EGb 761'in etken bileşenlerinin absans nöbetler üzerindeki olası etkilerinin nöronal mekanizmasını belirlemek için ilgili etken bileşenin NMDA reseptör antagonisti MK-801, AMPA/kainat reseptör antagonisti CNQX ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokleri nikardipin ile kombinasyon ve etkileşiminin incelenmesi planlanmıştır. II. deney dizaynı bulgularının ön değerlendirmesi sonucunda absans nöbetler üzerinde total kayıt süresi olan 180 dk'lık dönemde en etkili bileşenin ginkgolid A olduğuna karar verildi. 7. dozdaki epileptik DDD parametreleri incelendiğinde 180 dk'lık EEG kayıt süresinde DDD sayısının ginkgolid A, B, C ve bilobalid için ortalama $\pm$ SEM değerlerinin sırasıyla 132 ± 14 , 103 ± 10 , 113 ± 13 ve 113 ± 11 olduğu saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak incelendiğinde EGb 761'in etken

bileşenlerinden ginkgolid A, C ve bilobalidin 7. doz sonrası 180 dk'lık EEG kayıt sürecinde DDD sayısını bazal kayıt değerlerine göre anlamlı düzeyde artırdığı tespit edildi ($p<0.05$).). Bununla birlikte ginkgolid A, C ve bilobalidin bu kayıt sürecindeki DDD sayıları rakamsal olarak incelendiğinde en yüksek değerin ginkgolid A'ya (132 ± 14) ait olduğu görüldü. Bu nedenle nöbet üzerinde daha fazla etkinliğe sahip olduğu değerlendirilerek III. deney dizaynında etkileşim çalışmaları için Ginkgolid A'nın kullanılmasına karar verildi. III. deney dizaynı kapsamında erişkin erkek WAG/Rij sıçanlara ginkgolid A, MK-801, CNQX ve nikardipin belirlenen dozlarda 7 gün boyunca i.c.v. olarak uygulanarak absans nöbetler üzerindeki etkileri *in vivo* elektrofizyolojik yöntem ile araştırıldı. 6 µg/rat şeklinde 7 gün i.c.v. olarak uygulanan ginkgolid A'nın 1. doz ve 7. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresinde DDD sayısını kendi bazal değerine göre anlamlı şekilde artırdığı tespit edildi ($p<0.05$). Ginkgolid A'nın toplam DDD süresine etkisi incelendiğinde tüm EEG kayıt sürelerinde 1. doz sonrası toplam DDD süresinin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Aynı etki ortalama DDD süresinde de görülmüştür. MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminde 7. doz sonrası DDD sayısının tüm EEG kayıt sürelerinde anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir. MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminin 1. doz sonrası DDD sayısının 180 dk'lık kayıt süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminde 7. doz sonrası toplam DDD süresinin kendi bazal kayıt değerine göre 30 dk'lık kayıt süresinde $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı, bu artışın 60 dk, 120 dk ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde de görüldüğü fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. CNQX ve ginkgolid A etkileşiminde 180 dk'lık kayıt süresinde 1. ve 7. dozdaki DDD sayısının kendi bazal kayıt değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Nikardipin ve ginkgolid A etkileşiminde 1. doz sonrası DDD sayısının tüm zaman dilimlerinde, 7. doz sonrası DDD sayısının da 30 dk, 60 dk ve 180 dk'lık kayıt sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Nikardipin ve ginkgolid A etkileşimi 1. ve 7. dozu sonrasında 180 dk'lık kayıt süresince DDD sayısını anlamlı düzeyde artırmıştır. Ginkgolid A ve etkileşim gruplarının tamamı hem 1. doz hem de 7. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresince DDD sayısını artırdığı tespit edilmiştir. Ginkgolid A, ginkgolid A ve MK-801 etkileşimi, ginkgolid A ve CNQX etkileşimi ve ginkgolid A ve nikardipin etkileşiminde 7. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresinde DDD sayısının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 126 ± 17 , 329 ± 83 , 150 ± 13 ,

100±16 olarak bulunmuştur. Ginkgolid A ve etkileşim grupları arasından 7. doz sonrası 180 dk'lık EEG kayıt süresinde DDD sayısını bazal değerlere (97±3) göre en fazla ginkgolid A ve MK-801 etkileşimi (329±83) artırmıştır. Toplam DDD süresi açısından ginkgolid A ve etkileşim grupları incelendiğinde ginkgolid A, ginkgolid A ve CNQX etkileşimi, ginkgolid A ve MK-801 etkileşiminin 180 dk'lık EEG kayıt süresinde 1. doz ve 7. doz sonrası toplam DDD süresini artırdığı tespit edilmiştir. Ginkgolid A, ginkgolid A ve MK-801 etkileşimi ile ginkgolid A ve CNQX etkileşiminde 7. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresinde toplam DDD süresinin ortalama ± SEM değerleri sırasıyla 659±111, 1732±526, 724±63 sn olarak bulunmuştur. Ginkgolid A ve etkileşim grupları arasından 7. doz sonrası 180 dk'lık EEG kayıt süresinde toplam DDD süresini kendi bazal kayıt değerine (444±15 sn) göre en fazla ginkgolid A ve MK-801 etkileşimi (1732±526 sn) artırmıştır. III. deney dizaynı kapsamında elde edilen bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde, ginkgolid A ve etkileşim gruplarının WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetlere ilişkin epileptik DDD parametrelerini artırdığı tespit edilmiştir. II. deney dizaynında 6 mg/kg i.p. olarak 7 gün boyunca uygulanan ginkgolid A' da absans nöbetleri artırmıştır. III. deney dizaynında ginkgolid A'nın 7. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresinde DDD sayısı 125±17 iken ginkgolid A ve MK-801 etkileşiminin DDD sayısı 329±83 olarak elde edilmiştir. 7. doz sonrası 180 dk'lık EEG kayıt süresinde DDD sayısının bazal kayıt değeri 97±3 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde ginkgolid A'nın 7. doz sonrası 180 dk'lık kayıt süresinde toplam DDD süresi 659±111 sn iken ginkgolid A ve MK-801 etkileşiminin toplam DDD süresi 1732±526 sn olarak elde edilmiştir. 7. Doz sonrası 180 dk'lık EEG kayıt süresinde toplam DDD süresinin bazal kayıt değeri 444±15 sn olarak bulunmuştur. III. deney dizaynından elde edilen bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde ginkgolid A tek başına bir artış sağlamıştır fakat MK-801 ile olan etkileşimin DDD sayısı ve toplam DDD süresinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. DDD sayısı ve süresindeki bu artış MK-801'in de etkili olduğu sonucuna varılabilir. Benzer bir etki ginkgolid A ve CNQX etkileşiminde de gözlenmiştir. CNQX'in de DDD sayısı ve süresinde MK-801 kadar olmasa da kısmi bir artış sağladığı saptanmıştır. Literatür incelendiğinde EGb 761 etken bileşenlerinin epilepsi üzerindeki etkisini elektroensefalografik olarak inceleyen veya etkili olan bileşenin olası etkisinin nöranal mekanizmasını araştıran herhangi bir deneysel çalışma bulunmamaktadır. Bu bölümde sunulan doktora tez çalışması literatür için bir ilk olma özelliğine sahiptir.

WAG/Rij sıçanların epileptogenez sürecinde glutamat reseptörleri, DDD'lerin başlaması ve sürdürülmesine ait mekanizmalarda yer aldığı, NMDA, AMPA ve metabotropik glutamat reseptörlerinin talamokortikal nöronlardan kaydedilen eksitator sinaptik yanıtlarda görev aldığı belirtilmiştir. Ayrıca glutamaterjik sistemin NMDA ve AMPA reseptörleri aracılığıyla talamusun retiküler nükleusunun kortikal ve/veya talamik eksitasyonu senkron talamik salınımlar için gerekli olduğu ifade edilmiştir (9). Epileptik WAG/Rij sıçanların derin neokortikal tabakalarında yer alan nöronlarında NMDA reseptör aracılı sinaptik uyarılabilirlikte artış olduğu bildirilmiştir (192). NMDA reseptör antagonistlerinin talamik ve kortikal uygulamasının, WAG/Rij kortiko-talamik beyin dilimlerinde kaydedilen yerel alan potansiyellerini azalttığı tespit edilmiştir (193). NMDA reseptörlerinin agonist ya da antagonistlerinin uygulanmasıyla NMDA aracılı iletim bozukluğunun kortiko-talamo-kortikal ritmik aktivitenin gelişimini engellediği saptanmıştır (194).

NMDA reseptör aktivasyonu, nöronların depolarizasyonuna ve birstler şeklinde ateşlemesinde artışa yol açmaktadır. Bu fenomen epileptik deşarj sırasında gözlenen duruma benzemektedir. Tersine, NMDA reseptörünün inhibisyonu antikonvülzan sonuçlar üretir. Bu nedenle, NMDA reseptörünün epilepsinin patogenezinde yer aldığı öne sürülmektedir. MK-801 NMDA reseptörünün güçlü, yarışmasız bir antagonistidir. Hem anksiyolitik hem de semptomimetik özelliklere sahip antikonvülzan bir ilaçtır. Epilepsinin bazı deneysel hayvan modellerinde test edilen MK-801'in elektroşoktan kaynaklanan nöbetlerde tonik arka bacak uzatma hareketini baskıladığı ve sıçanlarda tutuşturulan nöbetlerin gelişimini engellediği tespit edilmiştir (195).

Sunulan tez çalışmasında kullanılan MK-801'in dozu (10 µg/sıçan i.c.v.), literatürde yer alan önceki çalışmalara göre belirlenmiş ve uygulanan bu dozunun, davranış cevabında olumsuz bir etki meydana getirmeksizin DDD miktarında önemli değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir (170, 196, 197). MK-801 tek başına aktif uyanıklığın artmasına ve derin yavaş dalga uykusu ve REM uykusunda azalmaya neden olmaktadır. Deneysel çalışmalarda i.p. olarak yüksek dozlarda uygulanan MK-801, MSS'de uyarılma, vijilansta artış ve paradoksal uykuda bozukluk meydana getirmiştir (198, 199). Filakovszky ve arkadaşları tarafından NMDA reseptör antagonisti MK-801 uygulandıktan sonra vijilans durumu ve epileptik aktivite genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda çalışılmıştır. Kontrol ve deney gruplarında DDD'ler ağırlıklı olarak

pasif uyanıklık ve yavaş dalga uykusunda meydana gelirken, MK-801 (10 µg/sıçan i.c.v.) enjeksiyonu pasif uyanıklık ve yavaş dalga uykusu süresinde önemli bir değişiklik olmadan DDD sayısını azaltmıştır (170). Başka bir çalışmada da deşarjların sayısı ve ortalama süresi MK-801 uygulamasının ardından doza bağımlı bir şekilde azalmıştır (200). III. deney dizaynı kapsamında sunulan çalışmada ginkgolid A ve MK-801 etkileşimi WAG/Rij sıçanlarda DDD sayısını ve toplam DDD süresini artırarak absans nöbetler üzerinde etkili olmuştur. Ginkgolid A da tek başına DDD sayısını ve toplam DDD süresini artırmış fakat bu artışın rakamsal değeri ginkgolid A ve MK-801 etkileşiminde olduğu kadar yüksek bulunmamıştır. Burada her iki karşılaştırmanın kendi bazal değerlerine göre yapıldığı ve her ikisinde de $p < 0.05$ düzeyinde bir anlamlılık tespit edildiği göz önünde bulundurulacak olursa MK-801'in en azından ginkgolid A'nın neden olduğu artışı önlemediği sonucuna varılabilir. MK-801 NMDA reseptörünün güçlü, yarışmasız bir antagonistidir. Sunulan çalışmada NMDA kanallarının MK-801 ile bloklanması WAG/Rij sıçanlarda DDD'lerin yoğunluğunu azaltmamıştır. MK-801 ve ginkgolid A etkileşiminde WAG/Rij sıçanlarda NMDA kanallarının bloklanmasına rağmen absans nöbetlerin azalmıyor olması, ginkgolid A'nın nöbetler üzerindeki etkisini farklı yollar üzerinden gerçekleştirdiği düşüncesini öne çıkarmaktadır. Literatüre göre NMDA'nın i.c.v. enjeksiyonları, WAG/Rij sıçanlarda DDD'lerin sayısını artırırken, NMDA reseptör antagonistlerinin bu hayvan ırkında DDD'lerin sayısını azalttığı tespit edilmiştir (200-202). Sunulan çalışmada MK-801'in ginkgolid A ile birlikte DDD sayı ve süresini artırma yönünde ortaya koyduğu etki literatürde yer alan bulgular ile örtüşmemektedir.

Literatür incelendiğinde WAG/Rij sıçanlarda genellikle akut olarak uygulanan MK-801'in DDD'lerin sayısını azalttığı görülecektir. Sunulan çalışmada ginkgolid A (6 µg/rat) ve MK-801 (10 µg/rat) etkileşimi 7 gün boyunca i.c.v. olarak uygulanmış ve DDD'lerin sayısını artırdığı bulunmuştur. MK-801'in kronik olarak uygulandığı deneysel çalışmalar incelediğinde Uckele ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma öne çıkmaktadır. Bu çalışmada NMDA antagonisti MK-801'in kronik neonatal uygulamasının kalıcı etkileri, sıçanların erişkinlik döneminde CA1 kindling modelinde epileptogeneze duyarlılığı üzerinden bir ölçüm yapılarak araştırılmıştır. Sıçan yavrularına, postnatal 8. günden 19. güne kadar günde iki kez subkutan 0.25 mg/kg MK-801 uygulanmıştır. Hipokampal kindling, MK-801 uygulanan grupta elektriksel nöbet süresinde, kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında, ilk birkaç kindling stimülasyonu sırasında daha şiddetli davranışsal nöbetlerin ortaya çıkmasıyla birlikte artış göstermiştir. Bu bulgular NMDA reseptör fonksiyonu ile neonatal müdehalenin hipokampal uyarılabilirlikte uzun süreli bir artışa neden olduğunu sergilemiştir (203). Yarışmasız NMDA reseptör antagonisti MK-801'in nöroprotektif potansiyeli, hipoksi/iskemi (204), kronik nöbet (205) ve hipoglisemi (206) hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bununla birlikte, neonatal uygulamayı takiben bu kimyasalın beyin fonksiyonu üzerindeki uzun süreli etkilerine çok az dikkat edilmiştir. MK-801, gelişim sırasında özellikle önemli bir trofik rol oynayan bir reseptöre (207) müdahale ettiğinden, bu durum sonraki dönemlerinde normal beyin fonksiyonu için ciddi sonuçlar olabileceğini akıllara getirmektedir. McDonald ve ark. (208), neonatal sıçanların MK-801 ile ön tedavisi sonrası NMDA aracılı beyin hasarına karşı daha duyarlı olduklarını göstermiştir (208). NMDA antagonistleri ile yapılan uygulamanın nöbetler için beyni daha duyarlı hale getirebileceği öne sürülmüştür (203).

Sunulan tez çalışmasında ginkgolid A ve CNQX etkileşiminin DDD sayısı ve süresini artırarak WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetler üzerinde etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ginkgolid A tek başına DDD sayısını ve toplam DDD süresini artırmış fakat bu artışın rakamsal değeri ginkgolid A ve CNQX etkileşiminde olduğu kadar yüksek bulunmamıştır. CNQX, AMPA/kainat reseptörlerinin yarışmalı bir antagonistidir. Sunulan çalışmada CNQX uygulanmasıyla AMPA/kainat reseptörleri yarışmalı olarak bloklanmıştır. Turski ve arkadaşları, nonNMDA reseptörlerindeki antagonizmanın antikonvülzan etkiyle sonuçlandığını göstermiştir (209). CNQX, yarışmalı olarak fare kortikal nöronlarından kuiskualat ve kainat kaynaklı GABA salınımını antagonize etmiştir (210). Ramakers ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, CNQX'in epilepsi, EEG ve davranış üzerindeki etkisi insandaki absans epilepsinin genetik bir hayvan modeli olan WAG/Rij sıçanlarda araştırılmış ve CNQX'in lokomotor davranış üzerindeki etkisi rotarod testi yapılarak değerlendirilmiştir (211). CNQX'in i.c.v. enjeksiyondan sonra deşarjların süresinde ve genel lokomotor davranışta herhangi bir değişiklik meydana gelmeksizin, DDD'lerin sayısında doza bağlı bir azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (211). Diğer bir çalışmada Citraro ve arkadaşları, yarışmasız AMPA reseptör antagonistlerinin (CFM-2 ve THIQ-10c) beyinde uygulandıkları bölgeye göre farklı etkiler gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Özellikle AMPA antagonistlerinin ventralis posteromedialis ve ventralis posterolateralis gibi talamik çekirdeklere ya da

primer somatosensoriyel korteksin ön ayak bölgesine uygulandığında WAG/Rij sıçanların karakteristik EEG kayıtlarını değiştirmediği fakat talamusun retiküler nükleusuna ve somatosensoriyel korteksin perioral bölgesine uygulandığında DDD’lerde belirgin bir azalma meydana getirdiği gösterilmiştir (212). Sistemik olarak uygulanan AMPA antagonistlerinin absans nöbetlere karşı çok etkili olmadiğı, sadece en yüksek uygulanan dozun DDD yoğunluğunu azalttığı tespit edilmiştir (213). Literatür bilgisine göre i.c.v. olarak uygulanan CNQX’in WAG/Rij sıçanlarda DDD’lerin sayısında doza bağlı bir azalma meydana getirdiği tespit edildi (211). Sunulan çalışmada i.c.v. olarak uygulanan ginkgolid A’nın tek başına ve CNQX birlikte uygulandığında DDD sayısı ve süresini artırdığı tespit edildi. Sunulan tez çalışmasında i.c.v. olarak uygulanan CNQX + ginkgolid A etkileşiminin literatürde CNQX’in tek başına sergilediği etkinin aksine DDD sayı ve süresini artırdığı ($p<0.05$) dikkate alındığında, MK-801 + ginkgolid A etkileşiminde olduğu gibi ginkgolid A uygulaması ile ortaya çıkan absans nöbet artışının NMDA reseptörünün yanı sıra AMPA/kainat reseptörleri dışında farklı yollar üzerinden gerçekleşiyor olabileceğini akıllara getirmektedir.

Sunulan alışmanın III. deney dizaynı kapsamında spesifik L-tipi Ca^{2+} kanal antagonisti nikardipin + ginkgolid A etkileşiminin WAG/Rij sıçanlardaki etkisi incelenmiş ve bu uygulamanın epileptik DDD sayısını artırdığı saptanmıştır ($p<0.05$). Epilepsinin moleküler temellerini inceleyen pek çok araştırma kalsiyum haberci sistemi üzerine odaklanmış ve epileptik aktiviteyi tetiklemek için hücre içine aşırı kalsiyum girişinin gerekli olduğunu bildirmiştir (214). Epileptik nöbetler sırasında hücredışı kalsiyumun azaldığı, hücreiçi kalsiyumun ise arttığı gösterilmiştir (215). Beyinde tüm kalsiyum kanallarının (L, T, P/Q ve N) bulunduğu bununla birlikte DDD’lerin kaynaklandığı talamusta T tipi kanalların L tipinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (216). Absans nöbetlere neden olan patofizyolojik salınımların T tipi Ca^{2+} akımlarının aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir (9). DDD’ler talamik ve kortikal alanlar arasındaki ritmik etkileşimler sonucu oluşmaktadır ve T tipi kalsiyum kanalları bu alanlarda aktif bir rol üstlenmektedir (217). Bu nedenle düşük voltajla aktive olan T tipi kalsiyum kanal akımlarının, talamik nöronal ritmik ateşlemede önemli olduğu düşünölmektedir. Sunulan çalışmada ginkgolid A ve nikardipin etkileşimi WAG/Rij sıçanlarda DDD sayısını artırarak konvölzan bir etki göstermiştir. Ginkgolid A da aynı şekilde DDD sayısını artırarak absans nöbetlerde etkili olmuştur. van Luijtelaar ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda L-tipi Ca^{2+} kanal antagonisti nimodipinin akut ve kronik deney modellerinde DDD'lerin sayısını artırdığı, L-tipi Ca^{2+} kanal agonisti BAY K8644'ün DDD sayısını azalttığı gösterilmiştir (218, 219, 220). Nimodipin, tonik-klonik nöbet modellerinde etkili bir antikonvülzan bir maddedir (221). Kalsiyum kanal blokerlerinin antikonvülzif özellikleri bilinse de, T ve L tipi kalsiyum kanal blokerlerinin non-konvülzif epilepside zıt etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir (219). Fenitoin ve karbamazepin gibi antikonvülzan ilaçlar Ca^{2+} akışını inhibe etmektedir (222, 223). Ayrıca verapramil antikonvülzif özelliklere sahip oldukça spesifik bir L-tipi Ca^{2+} kanal blokeridir. Spesifik anti-absans ilacı etosüksimid, talamokortikal nöronlarda T-tipi Ca^{2+} kanalını *in vitro* deney koşullarında bloklamıştır (224, 225). Etosüksimidin WAG/Rij sıçanlarda DDD'lerin sayısını doza bağlı olarak azalttığı bilinmektedir (219,225). Sunulan çalışmada nikardipin + ginkgolid A etkileşiminin absans nöbetler üzerinde DDD sayısını artırarak etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde tek başına uygulanan ginkgolid A da DDD sayısını artırmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda L tipi kalsiyum kanal blokerlerinin benzer şekilde DDD sayısını artırarak absans nöbetler üzerinde etkili olduğu ifade edilmiştir (218-220). Sunulan çalışmada ginkgolid A ve nikardipin etkileşiminin DDD sayısını artırması, sadece nikardipinin etkisinden olabileceği gibi farklı kanal veya mekanizma üzerinden ginkgolid A tarafından ya da her ikisinin etkisiyle de gerçekleşebilir. Sunulan çalışma bulguları nikardipinin etkisi bakımından van Luijtelaar ve arkadaşlarının elde ettikleri çalışma bulguları ile uyumlu görünmektedir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan çalışmadan elde edilen bulgular literatür ışığında değerlendirildikten sonra aşağıdaki sonuç ve önerilere ulaşılmıştır:

- I. deney dizaynı kapsamında 28 gün boyunca uygulanan 400 mg/kg EGb 761, WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetlere ilişkin epileptik DDD parametrelerini artırarak prokonvulzan etki sergiledi. Bu dozda ve daha düşük dozlarda uygulanan EGb 761, WAG/Rij sıçanların lokomotor aktivitesi üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermedi.
- EGb 761'in etken bileşenlerinden ginkgolid A, C ve bilobalid, WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetleri artırarak prokonvülzan etki sergiledi. Ginkgolid C ve bilobalid aynı zamanda WAG/Rij sıçanların lokomotor aktivitesini de azalttı.
- Ginkgolid A ile MK-801 ve CNQX etkileşimi WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetlerin DDD sayısını ve toplam süresini artırdı. Ayrıca ginkgolid A ile nikardipin etkileşimi de WAG/Rij sıçanlarda DDD sayısında bir artış sağladı.
- Elde edilen bulgular, EGb 761 ve etken maddelerinden olan ginkgolid A'nın absans nöbetler üzerindeki prokonvulsan etkilerini glutamatın iyonotropik reseptörleri dışında kalan farklı nöronal yollar üzerinden gerçekleştirdiğini göstermiştir.
- EGb 761'in etken bileşenlerinden olan ginkgolid A ile birlikte absans nöbetler üzerinde etkili olduğu saptanan ginkgolid C ve bilobalide ilişkin epilepsi ile bağlantılı nöronal mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yeni deneysel çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak erişkin erkek WAG/Rij sıçanlardan elde edilen EEG kayıtlarına göre *Ginkgo biloba* özütü EGb 761'in nöronal uyarılabilirliği ve bu bağlamda absans nöbetleri artırdığı tespit edilmiştir. Modern tıpta, demans başta olmak üzere belirli sağlık sorunlarının tedavisinde reçete edilen ve ayrıca geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında yaygın bir şekilde kullanılan *Ginkgo biloba* ekstraktı EGb 761'in, absans nöbetler başta olmak üzere epilepsili hastalarında kullanılmaması gerektiği, sağlıklı bireylerde ise nöronal eksitabilite artışına neden olma ihtimalinden dolayı dikkatli kullanılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, Hesdorffer D, Hauser WA, Kazis L, Kobau R, Kroner B, Labiner D, Liow K, Logroscino G, Medina MT, Newton CR, Parko K, Paschal A, Preux PM, Sander JW, Selassie A, Theodore W, Tomson T, Wiebe S (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 52(7): 2-26.
2. Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T (2015). Epilepsy: new advances. *Lancet* 38: 884-898.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46: 470–472.
4. Scorza FA, Colugnati DB, Arida RM, de Lima E, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Cavaleiro EA, Amado D (2008). Cardiovascular protective effect of melatonin in sudden unexpected death in epilepsy: a hypothesis. *Medical Hypotheses* 70: 605-609.
5. Demiralp DÖ, Gürol G (2014). Epilepside Kişiyö Özel Genetik Tedavi Yaklaşımları. *Yeni Tıp Dergisi* 31:12-14.
6. Bazyan AS, and van Luijtelaar G (2013). Neurochemical and Behavioral Features in Genetic Absence Epilepsy and in Acutely Induced Absence Seizures. *ISRN Neurology* 2013: 48.
7. Fisch BJ, Pedley TA (1987). Generalized tonic-clonic epilepsies. *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*. Editörler: Lüders, H., Lesser, R.P. NewYork: Springer.
8. Marangoz C (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 14: 147-186.
9. Russo E, Citraro R, Constanti A, Leo A, Lüttjohann A, van Luijtelaar G, De Sarro G (2016). Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neurosci Biobehav Rev* 71: 388-408.
10. van Luijtelaar EL, Drinkenburg WH, van Rijn CM, Coenen AM (2002). Rat models of genetic absence epilepsy: what do EEG spike-wave discharges tell us about drug effects? *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24: 65-70.
11. Coenen AM, van Luijtelaar EL (2003). Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A Review of the WAG/Rij Strain of Rats. *Behav Genet* 33: 635-655.

12. Akman O, Demiralp T, Ates N, Onat FY (2010). Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy. *Epilepsy Res* 89: 185-193.
13. Sarkisova K, van Luijtelaar G (2011). The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35(4): 854-876.
14. White HS, Loscher W (2014). Searching for the ideal antiepileptogenic agent in experimental models: single treatment versus combinatorial treatment strategies. *Neurotherapeutics* 11: 373-384.
15. van Luijtelaar G, Zobeiri M (2014). Progress and outlooks in a genetic absence epilepsy model (WAG/Rij). *Curr Med Chem* 21(6): 704-721.
16. Annegers JF (1994). Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurologic Clinics* 12: 15-29.
17. Beghi E (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 3: 618-21.
18. Cavanna AE, Ali F, Rickards HE, McCorr, D (2010). Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discov. Med* 9: 138-144.
19. Elovic EP, Zafonte, RD (2001). Ginkgo biloba: applications in traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil.* 16(6): 603-607.
20. Salvador, RL (1995). Herbal medicine-Ginkgo. *Can Pharm J* 52: 39-41.
21. Kupiec T, Raj V (2005). Fatal Seizures Due to Potential Herb-Drug Interactions with Ginkgo Biloba. *J Anal Toxicol.* 29: 7-15.
22. Hori, S, Hori, T (1997). In *Ginkgo biloba-a Global Treasure-from Biology to Medicine*. Springer: 385-411.
23. Vasseur M, Jean T, DeFeudis FV, Drieu K (1994). Effects of repeated treatments with an extract of Ginkgo biloba (EGb 761), bilobalide and ginkgolide B on the electrical activity of pancreatic beta cells of normal or alloxan-diabetic mice: an ex vivo study with intracellular microelectrodes. *Gen Pharmacol* 25(1): 31-46.
24. Brown DJ (1996). Phytotherapy-Herbal medicine meets clinical science *NARD Journal* 118: 41-52.

25. Joyeux M, Lobstein A, Anton R, Mortier F (1995). Comparative antilipoperoxidant, antinecrotic and scavenging properties of terpenes and biflavones from Ginkgo and some flavonoids. *Planta Med* 61: 126-129.
26. Braquet P, Esanu A, Buisine E, Hosford D, Broquet C, Koltai M (1991). Recent progress in ginkgolide research. *Med Res Rev* 11: 295-355.
27. Wang S, Jiye B, Geng J, Fei F, Wang P, Wang J, Peng Y, Geng T, Li Y Huang W, Wang Z, Xiao W, Wang G. (2016). Pharmacokinetics and tissue distribution of ginkgolide A, ginkgolide B, and ginkgolide K after intravenous infusion of ginkgo diterpene lactones in a rat model. *J Pharm Biomed Anal* 126: 109-116.
28. Leistner E, Drewke C (2010). Ginkgo biloba and Ginkgotoxin. *J Nat Prod* 73: 86-92.
29. Harms SL, Garrard J, Schwinghammer P, Eberly LE, Chang Y, Leppik IE (2006). Ginkgo biloba use in nursing home elderly with epilepsy or seizure disorder. *Epilepsia* 47(2): 323-9.
30. Hasegawa S, Oda Y, Ichiyama T, Hori Y, Furukawa S (2006). Ginkgo nut intoxication in a 2-year-old male. *Pediatr Neurol* 35(4): 275-276.
31. Kajiyama Y, Fujii K, Takeuchi H (2002). Ginkgo seed poisoning. *Pediatrics* 109: 325-327.
32. Wada K, Ishigaki K, Ueda M (1985). An antivitamin B6, 4'-methylpyridoxine, from the seed of Ginkgo biloba. *Chem Pharm Bull* 33: 3555-3557.
33. Miwa H, Iijima M, Tanaka S, Mizuno Y (2001). Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts. *Epilepsia* 42 (2): 280-281.
34. Granger AS (2001). Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures, *Age Ageing* 30(6): 523-525.
35. Shannon M, McElroy EA, Liebelt EL (2003). Toxic seizures in children: case scenarios and treatment strategies. *Pediatr. Emerg. Care* 19(3): 206-210.
36. Arenz A, Klein M, Fische K, Gros J, Drewke C, Hemscheidt T, Leistner E (1996). Occurrence of neurotoxic 4'-O-methylpyridoxine in Ginkgo biloba leaves, ginkgo medications and Japanese ginkgo food. *Planta Medica* 62: 548-551.
37. Yıldırım H (2014). Pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet modelinde Ginkgo biloba'nın ağrı duyarlılığı ve nöbetlere etkisi. Yüksek lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

38. Şekerci E (2016). Sıçanlarda *Ginkgo biloba*'nın epileptiform aktivite ve davranışa etkileri. Yüksek lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
39. İlhan A, Iraz M, Kamisli S, Yigitoglu R (2006). Pentylentetrazol-induced kindling seizure attenuated by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in mice. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30(8): 1504-10.
40. Harms SL, Garrard J, Schwinghammer P, Eberly LE, Chang Y, and Leppik IE (2006). Ginkgo biloba Use in Nursing Home Elderly with Epilepsy or Seizure Disorder. Epilepsia 47(2): 323-329.
41. Jacobs BP, Browner WS (2000). Ginkgo biloba: a living fossil. Am J Med 108: 341-342.
42. MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF (2002). The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. Prog Neurobiol. 67: 235-257.
- 43 Nash KM, Shah Z (2015). Current Perspectives on the Beneficial Role of Ginkgo biloba in Neurological and Cerebrovascular Disorders. Integr Med Insights. 10: 23-42.
44. Brondino N, De Silvestri A, Lanati RS, Thiemann N, Verna P, Emanuele A, Politi P (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of Ginkgo biloba in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine. J Evid Based Complementary Altern Med. Volume 2013, Article ID 915691, 11 pages.
45. Tyler VE (1993). Phytomedicines in western Europe: their potential impact on herbal medicine in the United States. Herbalgram 27.
46. DeFeudis FV (1991). Ginkgo biloba Extract (EGb-761): Pharmacological Activities and Clinical Applications. Elsevier, Paris.
47. Moreau JP, Eck CR, McCabe J, Skinner S (1988). Absorption, distribution, and excretion of tagged Ginkgo biloba leaf extract in the rat. In: Fünfgeld, E.W. (Ed.), Rökan (Ginkgo biloba). Recent Results in Pharmacology and Clinic. Springer, New York: 37-45.
48. Biber A, Koch E (1999). Bioavailability of ginkgolides and bilobalide from extracts of Ginkgo biloba using GC/MS. Planta Med. 65: 192-193.
49. Kleijnen J, Knipschild P (1992). Ginkgo biloba. Lancet 340: 1136-1139.

50. Fourtillan JB, Brisson AM, Girault J, Ingrand I, Decourt JP, Drieu K, Jouenne P, Biber A (1995). Pharmacokinetic properties of Bilobalide and Ginkgolides A and B in healthy subjects after intravenous and oral administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Therapie* 50(2): 137-44.
51. Oyama Y, Chikahisa L, Ueha T, Kanemaru K, Noda K (1996). Ginkgo biloba extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Brain Res* 712: 349-352.
52. Maitra I, Marcocci L, Droy-Lefaix MT, Packer L (1995). Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb-761. *Biochem. Pharmacol* 49 (11): 1649-1655.
53. Janssens D, Michiels C, Delaive E, Eliaers F, Drieu K, Remacle J (1995). Protection of hypoxia-induced ATP decrease in endothelial cells by Ginkgo biloba extract and bilobalide. *Biochem Pharmacol* 50 (7): 991-999.
54. Pierre S, Jamme I, Droy-Lefaix MT, Nouvelot A, Maixent JM (1999). Ginkgo biloba extract (EGb-761) protects Na,K-ATPase activity during cerebral ischemia in mice. *Neuroreport* 10: 47-51.
55. Krieglstein J, Beck T, Seibert A (1986). Influence of an extract of Ginkgo biloba on cerebral blood flow and metabolism. *Life Sci* 39: 2327-2334.
56. Huguet F, Drieu K, Piriou A (1994). Decreased cerebral 5-HT_{1A} receptors during ageing: reversal by Ginkgo biloba extract (EGb-761). *J Pharm Pharmacol* 46: 316-318.
57. Sarter M (1991). Taking stock of cognition enhancers. *Trends Pharmacol Sci* 13: 456-461.
58. Wirth S, Stemmelin J, Will B, Christen Y, Di Scala G (2000). Facilitative effect of EGb-761 on olfactory recognition in young and aged rats. *Pharmacol Biochem Behav* 65 (2): 321-326.
59. Yavuz EN, Bebek N (2010). Epilepsi Tanı ve Tedavisinde Elektroensefalografinin (EEG) Yeri. *Klinik Gelişim* 23 (1): 35-38.
60. Göksan B (1998). Epilepside tanı yöntemleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri (Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu) İstanbul: 39-50.
61. Epilepsi Tedavi Yöntemi Klavuzu 2015. Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu (2015). Epilepsi Tedavi Yöntemi Klavuzu. Adresinden kullanılabilir:

<http://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/Epilepsi%202015%20G%C3%B Cncellenmi%C5%9F.pdf> [Erişim: 19 Ekim 2017].

62. De Silva LF (2010). EEG: Origin and measurement. In C. Mulert & L. Lemieux (Eds.), EEG-fMRI: Physiological basis, technique, and applications. New York, NY: Springer: 19-38.
63. Ahlfors SP, Han J, Belliveau J W, Hämäläinen M S (2010). Sensitivity of MEG and EEG to source orientation. *Brain Topogr.* 23: 227-232.
64. Whittingstall K, Stroink G, Gates L, Connolly JF, Finley A (2003). Effects of dipole position, orientation and noise on the accuracy of EEG source localization. *Biomed Eng Online* 2: 1-10.
65. Jackson AF and Bolger DJ (2014). The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us. *Psychophysiology* 2: 13-19.
66. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42: 1212-1218.
67. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 32: 429-445.
68. Robert S, Fisher J, Cross H, D’Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi AM (2017). On behalf of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58(4): 531-542.
69. Robert S, Acevedo FC, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4): 475-482.
70. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*: 55(4): 475-82.
71. Vatanoglu-Lutz EE, Ataman AD, Biçer S (2016). Medicine in Stamps: History of Epilepsy (The Sacred Disease) Through Philately. *J Neurol Sci Turk.* 33(4): 515-525.

72. Smith PF, MacLennan K, Darlington CL (1996). The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J Ethnopharmacol* 50: 131-139.
73. Smith MC and Buelow JM. (1996). Disease a Month: *Epilepsy* 42(11): 729-735.
74. Elçioglu Ö, Aktin E (1965). Epilepsinin tarihçesi, hipokrattan günümüze epilepsi. *Nöropsikiyatri Arşivi Düşünen Adam Dergisi* 6(2): 57-65.
75. Neze H (2006). Epilepsi hastalarında psikiyatrik komorbidite ve bunun yaşam kalitesine etkisi, Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve araştırma Hastanesi 7. Psikiyatri Birimi, Uzmanlık Tezi.
76. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French JG, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*: 1-10.
77. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981). Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489-501.
78. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399.
79. Gastaut H, Magnus O, Caveness W (1964). A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 5: 297-306.
80. Berg AT, Millichap JJ (2013). The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 19: 571-597.
81. Felician O, Tramonci E, Bartolomei F (2015). Transient epileptic amnesia: update on a slowly emerging epileptic syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 171: 289-297.
82. Gastaut H (1969). Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 10: 14-21.
83. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1985). Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 26: 268-278.

84. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 51: 883-890.
85. Akdağ G, Algin Dİ, Erdiñç OO (2016). Epilepsi. *Osmangazi Tıp Dergisi* 38(1): 35-41.
86. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, Katri N, Cascino G, Hauser WA (2011). Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 76(1): 23-27.
87. Stafstrom CE (2004). An introduction to seizures and epilepsy: Cellular mechanisms underlying classification and treatment. In: Stafstrom CE, Rho JM, eds. *Epilepsy and the ketogenic diet*. Totowa, NJ: Humana Press, 2004; 3-29. Reprinted with kind permission of Springer Science+Business Media.
88. Radwa AB, Anthony B, Harvey S, Macdonell RAL (2009). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy-Part 1. *J Clin Neurosci*. 16: 355-365.
89. Stafstrom CE (2010). Citation Information, *Epilepsy Mechanisms, Models, and Translational Perspectives* Edited by Jong M. Rho, Raman Sankar and Carl E. Stafstrom CRC Press 2010 Pages 3-19 Print ISBN: 978-1-4200-8559-4 eBook ISBN: 978-1-4200-8560-0. Chapter 1. Pathophysiological Mechanisms of Seizures and Epilepsy.
90. Fritschy JM, Epilepsy (2008). E/I Balance and GABA(A) Receptor Plasticity. *Front Mol Neurosci* 28: 1-5.
91. Matsumoto H, Ajmone-Marsan C (1964). Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy. Interictal manifestations. *Exp Neurol* 9: 286-304.
92. Prince DA (1985). Physiological mechanisms of focal epileptogenesis. *Epilepsia* 26: 3-14.
93. Giuliano Avanzini G, Franceschetti S (2003). Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol*. 2: 33-42.
- 94- Erdiñç O (2013). *Epilepside Tedavi Prensipleri*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
95. Rogawski MA, Löscher W (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 10(7): 685-92.

96. Rogawski MA, Löscher W (2004b). The Neurobiology of Antiepileptic Drugs. *Nat Rev* 5: 553-564.
97. Landmark CJ (2008). Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders. *CNS Drugs* 22(1): 27-47.
98. Engelborghs S, D'hooge R, DE deyn PP (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg* 100: 201-213.
99. Kopeloff JM, Barrera SM, Kopeloff N (1942). Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. *Am J Psychiat* 98: 881-902.
100. Neuburger KT, Whitehead R, Rutledge EK (1942). Pathologic changes in the brain of dogs given repeated electrical shocks. *Amer J Mental Sci* 204: 381-387.
101. Penfield W, Jasper H (1954). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston. Little Brown.
102. Löscher W, Schmidt D (1994). Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 17: 95-134.
103. Berg A, Shinnar S, Levy S, Testa F, Smith-Rapaport S, Beckerman B (2000). How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia* 41: 1269-1275.
104. Crunelli V, Leresche N (2002). Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons, and networks. *Nat Rev Neurosci* 3: 371-382.
105. Nolan M, Bergazar M, Chu B, Cortez MA, Snead III OC (2005). Clinical and neurophysiologic spectrum associated with atypical absence seizures in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 20: 404-410.
106. Markand ON (2003). Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 20: 426-441.
107. Avanzini G, De Curtis M, Pape HC, Spreafico R (1999). Intrinsic properties of reticular thalamic neurons relevant to genetically determined spike-wave generation. *Adv Neurol* 79: 297-309.
108. Leresche N, Lambert RC, Errington AC, Crunelli V (2012). From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: is the hypothesis still valid? *Pflugers Arch* 463: 201-212.

109. Perez Velazquez JL, Huo JZ, Dominguez LG, Leschenko Y, Snead III OC (2007). Typical versus atypical absence seizures: network mechanisms of the spread of paroxysms. *Epilepsia* 48: 1585-1593.
110. Kandel A, Bragin A, Carpi D, Buzsáki G (1996). Lack of hippocampal involvement in a rat model of petit mal epilepsy. *Epilepsy Res* 23: 123-127.
111. Wang X, Stewart L, Cortez MA, Wu Y, Perez Velazquez JL, Liu CC, Shen L, Snead III OC (2009). The circuitry of atypical absence seizures in GABA(B)R1a transgenic mice. *Pharmacol. Biochem Behav* 94: 124-130.
112. Onat FY, van Luijtelaar G, Nehlig A, O Snead III OC (2013). The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy Res* 103: 111-123.
113. Semba K, Komisaruk BR (1984). Neural substrates of two different rhythmical vibrissal movements in the rat. *Neuroscience* 12: 761-774.
114. van Luijtelaar EL, Coenen AML (1986). Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci Lett* 70: 393-397.
115. Coenen AML, van Luijtelaar EL (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: Age and sex factors. *Epilepsy Res* 1: 297-301.
116. De Bruin NM, van Luijtelaar EL, Cools AR, Ellenbroek BA (2001). Dopamine characteristics in rat genotypes with distinct susceptibility to epileptic activity: Apomorphine-induced stereotyped gnawing and novelty/amphetamine-induced locomotor stimulation. *Behav Pharmacol* 12: 517-525.
117. Festing MF, Bender K (1984). Genetic relationships between inbred strains of rats: An analysis based on genetic markers at 28 biochemical loci. *Genet Res* 44: 271-281.
118. van Luijtelaar EL, Coenen AML (1988). Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res* 2: 331-336.
119. van Luijtelaar EL, Coenen AML (1989). The WAG/Rij model for generalized absence seizures. In J. Manelis, et al. (eds.), *Advances in epileptology* 17: 78-83.
120. Harrington GM (1972). Strain differences in open-field behavior of the rat. *Psychon Sci* 27: 51-53.

121. Meeren HKM, Pijn JP, van Luijtelaar ELJM, Coenen AML, Lopes da Silva FH(2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 22: 1480-1495.
122. Drinkenburg WHIM, Coenen AML, Vossen JMH, van Luijtelaar ELJM (1991). Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res* 9: 218-224.
123. Gandolfo G, Glin L, Gottesmann C (1985). Study of sleep spindles in the rat: A new improvement. *Acta Neurobiol Exp* 45: 151-162.
124. Terrier G, Gottesmann C (1978). Study of cortical spindles during sleep in the rat. *Brain Res Bull* 3: 701-706.
125. Gloor P (1978). Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge: New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 34: 245-249.
126. Coenen AML (1998). Neuronal phenomena associated with vigilance and consciousness: From cellular mechanisms to electroencephalographic patterns. *Conscious Cogn* 7: 42-53.
127. Bancaud J (1972). Mechanisms of cortical discharges in 'generalized' epilepsies in man. In H. Petsche and M. A. B. Brazier (eds.), *Synchronization of EEG activity in epilepsies*, New York, Springer: 368-381.
128. Niedermeyer E (1972). *The generalized epilepsies: A clinical electroencephalographical study*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.
129. Gloor P (1968). Generalized cortico-reticular epilepsies: Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia* 9: 249-263.
130. Gloor P (1969). Epileptogenic action of penicillin. *Ann. NY Acad Sci* 166: 350-360.
131. Huang M, Qian Y, Guan T, Huang L, Tang X, Li Y (2012). Different neuroprotective responses of Ginkgolide B and bilobalide, the two Ginkgo components, in ischemic rats with hyperglycemia. *Eur J Pharmacol* 677: 71-76.
132. Braquet P, Touqui L, Shen TY, Vargaftig BB (1987). Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol Rev* 39: 97-145.
133. Liou CJ, Lai XY, Chen YL, Wang CL, Wei CH, Huang WC (2015). Ginkgolide C Suppresses Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes via the AMPK Signaling Pathway.

- J Evid Based Complementary Altern Med Volume 2015, Article ID 298635, 10 pages.
134. Sasaki K, Oota I, Wada K, Inomata K, Ohshika H, Haga M (1999). Effects of bilobalide, a sesquiterpene in Ginkgo biloba leaves, on population spikes in rat hippocampal slices. *Comp Biochem Physiol C* 124: 315-321.
 135. Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U, Scherping I, Leuner K, Eckert A, Müller WE (2007). Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Pharmacol Res* 56: 493-502.
 136. Abdel-Wahab BA, Metwally ME (2011). Ginkgo biloba enhances the anticonvulsant and neuroprotective effects of sodium valproate against kainic acid-induced seizures in mice. *J. pharm. toxicol.* 6(8): 679-690.
 137. Wanga N, Chenc X, Gengb D, Huang H, Zhou H (2013). Ginkgo biloba leaf extract improves the cognitive abilities of rats with D-galactose induced dementia. *The Journal of Biomedical Research* 27(1): 29-36.
 138. Zhou YH, Yu JP, Liu YF, Teng XJ, Ming M, Lv P, An P, Liu SQ, Yu HG (2006). Effects of Ginkgo biloba extract on inflammatory mediators (SOD, MDA, TNF- α , NF- κ B p65, IL-6) in TNBS-induced colitis in rats. *Mediators Inflamm.* 5: 926-42.
 139. Lin H, Wang H, Chen D, Gu Y (2007). A dose-effect relationship of Ginkgo biloba extract to nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery* 27(8): 673-677.
 140. Yeh KY, Pu HF, Kaphle K, Lin SF, Wu LS, Lin JH, Tsai YF (2008). Ginkgo biloba extract enhances male copulatory behavior and reduces serum prolactin levels in rats. *Horm Behav* 53(1): 225-231.
 141. Kim YS, Park HJ, Kim TK, Moon DE, Lee HJ (2009). The effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on mechanical and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 108(6): 1958-1963.
 142. Shah ZA, Nada SE, Doré S (2011). Heme oxygenase 1, beneficial role in permanent ischemic stroke and in Ginkgo biloba (EGb 761) neuroprotection. *Neuroscience* 180: 248-55.
 143. Botao Y, Ma J, Xiao W, Xiang Q, Fan K, Hou J, Wu J, Jing W (2013). Protective effect of ginkgolide B on high altitude cerebral edema of rats. *High Alt Med Biol.* 14(1): 61-46.

144. Keleş Aİ, Yıldırım M, Gedikli Ö, Çolakoğlu S, Kaya H, Baş O, Sönmez OF, Odacı E(2018). The effects of a continuous 1-h a day 900-MHz electromagnetic field applied throughout early and mid-adolescence on hippocampus morphology and learning behavior in late adolescent male rats. *J. Chem. Neuroanat.* 94(2018) 46-53.
145. Yılmaz T, Gedikli Ö, Yıldırım M (2014). Evaluation of spatial memory and locomotor activity during hypercortisolism induced by the administration of dexamethasone in adult male rats. *Brain Res* 21(1595): 43-50.
146. Midzianovskaia IS, Kuznetsova GD, Coenen AML, Spiridonov AM, van Luijtelaar EL (2001). Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats. *Brain Res* 911: 62-70.
147. Schridde U, van Luijtelaar G (2004). The influence of strain and housing on two types of spike-wave discharges in rats. *Genes Brain Behav* 3(1): 1-7.
148. Schridde U, Strauss U, Brauer AU, van Luijtelaar G (2006). Environmental manipulations early in development alter seizure activity, Ih and HCN1 protein expression later in life. *Eur. J Neurosci* 23: 3346-3358.
149. Morimoto K, Sato M, (1992). NMDA receptor complex and kindling mechanisms. *Epilepsy Res Suppl* 9: 297-305.
150. van Luijtelaar G, Onat FY, Gallagher MJ (2014). Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol Dis* 72: 167-179.
151. Lee GH, Sung SY, Chang WN, Kao TT, Du HC, Hsiao TH, Safo MK, Fu TF (2012). Zebrafish larvae exposed to ginkgotoxin exhibit seizurelike behavior that is relieved by pyridoxal-5-phosphate, GABA and anti-epileptic drugs. *Dis Model Mech.* 5: 785-795.
152. Mahadevan S, Park Y, (2008). Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci* 73: 14-19.
152. Yang G, Wang Y, Sun J, Zhang K, Liu J, (2016). Ginkgo biloba for mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Top Med Chem* 16: 520-528.
153. Mohanta TK, Tamboli Y, Zubaidha PK (2014). Phytochemical and medicinal importance of Ginkgo biloba. *Nat Prod Res* 8: 746-752.

155. Chen X, Hong Y, Zheng P (2015). Efficacy and safety of extract of Ginkgo biloba as an adjunct therapy in chronic schizophrenia: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Psychiatry Res* 228: 121-127.
156. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF (1997). A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *J Am Med Assoc* 278: 1327-1332.
157. Nada SE, Shah ZA (2012). Preconditioning with Ginkgo biloba (EGb 761®) provides neuroprotection through HO1 and CRMP2. *Neurobiol Dis*. 46: 180-189.
158. Krieglstein J, Ausmeier F, El-Abhar H, Lippert K, Welsch M, Rupalla K (1995). Neuroprotective effects of Ginkgo biloba constituents. *Eur J Pharm Sci* 3: 39-49.
159. Jeonga HS, Kima KH, Leea IS, Parka,JY, Kima Y, Kima KS, Janga HJ (2017). Ginkgolide A ameliorates non-alcoholic fatty liver diseases on high fat diet mice. *Biomed Pharmacother* 88: 625-634.
160. Chatterjee SS, Gabard BL, Jaggy HEW (1986). Pharmaceutical compositions containing bilobalide for the treatment of neuropathies. US patent No. 4: 571-407.
161. Bruno C, Cuppini R, Sartini S, Cecchini T, Ambrogini P, Bombardelli E (1993). Regeneration of motor nerves in bilobalidetreated rats. *Planta Med* 59: 302-307.
162. Ahlemeyer B, Möwes A, Krieglstein J (1999). Inhibition of serum deprivation- and staurosporine-induced neuronal apoptosis by Ginkgo biloba extract and some of its constituents. *Eur J Pharmacol* 367: 423-430.
163. Gregory PJ (2001). Seizure associated with Ginkgo biloba? *Ann Intern Med* 134(4): 344.
164. Wada K (2005). Ginkgo seed food poisoning. *Chudoku Kenkyu* 18: 11-6.
165. Arahata Y, Inoue T (2003). Ginkgo nuts intoxication. *Shonika* 44: 387-91.
166. Drieu K, Jaggy H (2000). In Ginkgo biloba. *Med Arom Plants Ind Profiles* 12: 267-277.
167. Kunel'skaia NL, Levina IuV, Krasiuk AA, Doronina OM (2009). Assessment of efficacy and tolerance of tanakan during treatment of sensorineural bradyacusia and tympanophonia. *Vestn Otorinolaringol* 2: 40-42.
168. Smyk MK, Coenen AML, Lewandowski MH, van Luijtelaaar G (2012). Internal desynchronization facilitates seizures. *Epilepsia* 53: 1511-1518.

169. Halasz P (1981). Generalized epilepsy with spike-wave paroxysms as an epileptic disorder of the function of sleep promotion. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 57: 51-86.
170. Filakovszky J, Kantor S, Halasz P, Bagdy G (2001). 8-OH-DPAT and MK-801 affect epileptic activity independently of vigilance. *Neurochem Int*. 38: 551-556.
171. Ivetic V, Popovic M, Naumovic N, Radenkovic M, Vasic V (2008). The Effect of Ginkgo Biloba (EGb 761) on Epileptic Activity in Rabbits. *Molecules* 13: 2509-2520.
172. Weichel O, Hilgert M, Chatterjee SS, et al. (1999). Bilobalide, a constituent of Ginkgo biloba inhibits NMDA-induced phospholipase A2 activation and phospholipid breakdown in rat hippocampus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 360: 609-615.
173. Sasaki K, Hatta S, Wada K, Ohshika H, Haga M (1995). Anticonvulsant activity of bilobalide, a sesquiterpene in Ginkgo biloba L. leaves, against chemical-induced and electroshock-induced convulsions in mice. *Res Commun Biol Psychol Psychiatry* 20: 145-156.
174. Sasaki K, Wada K, Hatta S, Ohshika H, Haga M (1997). Bilobalide, a constituent of Ginkgo biloba L., potentiates drug-metabolizing enzyme activities in mice: possible mechanism for anticonvulsant activity against 4-O-methylpyridoxine-induced convulsions. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 96(1): 45-46.
175. Zhang C, Fan Q, Chen SL, Ma H (2015). Reversal of P-glycoprotein overexpression by Ginkgo biloba extract in the brains of pentylenetetrazole-kindled and phenytoin-treated mice. *Kaohsiung J Med Sci* 31(8): 398-404.
176. Mazumdera AG, Sharma P, Patiala V, Singha D (2017). Ginkgo biloba L. attenuates spontaneous recurrent seizures and associated neurological conditions in lithium-pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy through inhibition of mammalian target of rapamycin pathway hyperactivation. *J Ethnopharmacol* 204: 8-17.
177. Huang SH, Duke RK, Chebib M, Sasaki K, Wada K, Johnston GAR (2003). Bilobalide, a sesquiterpene trilactone from Ginkgo biloba, is an antagonist at recombinant $\alpha(1)\beta(2)\gamma(2L)$ GABAA receptors. *Eur J Pharmacol* 464: 1-8.

178. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilzys DJ (2002). Flavonoid antioxidants chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 2: 853-867.
179. Nooshinfar E, Lashgari R, Haghparast A, Sajjadi N (2008). NMDA receptors are involved in Ginkgo extract-induced facilitation on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Neurosci Lett* 432: 206-211.
180. Hadjiivanova CI, Petkov VV (2002). Effect of Ginkgo biloba extract on beta-adrenergic receptors in different rat brain regions. *Phytother Res* 16: 488-490.
181. Manocha A, Pillai KK, Husain SZ (1996). Influence of ginkgo biloba on the effect of anti-convulsants. *Indian J. Pharmacol.* 28: 84-87.
182. Manocha A, Pillai KK, Husain SZ (1997). Effect of ginkgo biloba on chemoshock in mice. *Indian J Pharmacol* 29: 198-200.
183. Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW (2003). Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 35(1): 35-98.
184. Williamson EM (2003). Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Saf* 26(15): 1075-1092.
185. Miller L (1998). Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 158(20): 2200-2211.
186. Tyagi A, Delanty N (2003). Herbal remedies, dietary supplements, and seizures. *Epilepsia* 4(2): 228-235.
187. Mehan A, Moran P, Elliot J, Young A, Joseph M, Green A (2002). A study of the effect a single neurotoxic dose of 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on the subsequent long-term behavior of rats in the plus maze and open field. *Psychopharmacology* 159: 167-175.
188. Löscher W (1993). Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain. *Neurochem Res* 18: 485-502.
189. Sasaki K, Hatta S, Haga M, Ohshika H (1999). Effects of bilobalide on γ -aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase in mouse brain. *Eur J Pharmacol* 367: 165-173.
190. Davies JA, Johns L, Jones FA (2003). Effects of Bilobalide on Cerebral Amino Acid Neurotransmission. *Pharmacopsychiatry* 36(1): 84-88.

191. Lin Y, Wang R, Wang X, He RR, Wu YM (2008). Effects of ginkgolide B on neuronal discharges in paraventricular nucleus of rat hypothalamic slices. *Neurosci Bull* 24(6): 345-350.
192. D'Antuono M, Inaba Y, Biagini G, D'Arcangelo G, Tancredi V, Avoli M, (2006). Synaptic hyperexcitability of deep layer neocortical cells in a genetic model of absence seizures. *Genes Brain Behav* 5: 73-84.
193. D'Arcangelo G, D'Antuono M, Biagini G, Warren R, Tancredi V, Avoli M (2002). Thalamocortical oscillations in a genetic model of absence seizures. *Eur J Neurosci* 16: 2383-2393.
194. Koerner C, Danober L, Boehrer A, Marescaux C, Vergnes M (1996). Thalamic NMDA transmission in a genetic model of absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res* 25: 11-19.
195. Wong EHF, Kemp JA, Priestley T, Knight AR, Woodruff GN, Iversen LL (1986). The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-n-aspartate antagonist. *Proc.Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)* 83: 7104-7108.
196. Gerber K, Filakovszky J, Halasz P, Bagdy G (1998). The 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res* 807: 243-245.
197. Filakovszky J, Gerber K, Bagdy G (1999). A serotonin-1A receptor agonist and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model. *Neurosci Lett* 261: 89-92.
198. Löscher W, Ho"nack D (1992). The behavioural effects of MK801 in rats: involvement of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic systems. *Eur J Pharmacol* 215: 199-208.
199. Stone WS, Walker DL, Gold PE (1992). Sleep deficits in Rats After NMDA Receptor Blockade. *Physiol Behav* 52: 609-612.
200. Peeters BW, Van Rijn CM, Van Luijtelaar EL, Coenen AML (1989). Antiepileptic and behavioural actions of MK-801 in an animal model of spontaneous absence epilepsy. *Epilepsy Res* 3: 178-181.
201. Peeters BW, van Rijn CM, Vossen JM, Coenen AML (1990). Involvement of NMDA receptors in non-convulsive epilepsy in WAG/Rij rats. *Life Sci.* 47: 523-529.

202. Peeters BW, Ramakers GM, Vossen JM, Coenen AM (1994). The WAG/Rij rat model for nonconvulsive absence epilepsy: involvement of nonNMDA receptors. *Brain Res Bull* 33: 709-713.
203. Uckele J, McDonald JW, O'Mara K, Silverstein FS, Johnston MV (1989). Chronic MK-801 treatment enhances recognition site binding in perinatal rats. *Soc. Neurosci Abstr* 15: 86-92.
204. Gill R, Kemp JA (1989). Protection of CA1 pyramidal cell function by MK-801 following ischemia in the gerbil. *Neurosci Lett* 105: 101-106.
205. Labuyere J, Fuller TA, Olney JW, Price MT, Zorumski C, Clifford D (1986). Phencyclidine and ketamine protect against kainic acid-induced seizure related damage. *Soc Neurosci Abstr* 12: 344.
206. Whishaw IQ, Auer RN (1989). Immediate and long-lasting effects of MK-801 on motor activity, spatial navigation in a swimming pool and EEG in the rat, *Psychopharmacology* 98: 500-507.
207. Balazs R, Hack N (1990). Trophic effects of excitatory amino acids in the developing nervous system. *Adv Exp Med Biol* 268: 221-228.
208. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV (1990). MK-801 pretreatment enhances NMDA mediated brain injury and increases brain NMDA recognition site binding in rats. *Neuroscience* 38: 103-113.
209. Turski L, Meldrum BS, Turski WA, Watkins JC (1987). Evidence that antagonism at non-NMDA receptors results in anticonvulsant action. *Eur J Pharmacol* 136: 69-73.
210. Drejer J, Honore T (1988). New quinoxalinediones show potent antagonism of quisqualate responses in cultured mouse cortical neurones. *Neurosci Lett* 87: 104-108.
211. Ramakers GMJ, Peeters BW, Vossen JMH, Coenen AML (1991). CNQX, a new non-NMDA receptor antagonist, reduces spike wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Epilepsy Res* 9: 127-131.
212. Citraro R, Russo E, Gratteri S, Di Paola ED, Ibbadu GF, Curinga C, Gitto R, Chimirri A, Donato G, De Sarro G (2006). Effects of non-competitive AMPA receptor antagonists injected into some brain areas of WAG/Rij rats, an animal model of generalized absence epilepsy. *Neuropharmacology* 51: 1058-1067.

213. Kaminski RM, Van Rijn CM, Turski WA, Czuczwar SJ, Van Luijtelaar G (2001). AMPA and GABA(B) receptor antagonists and their interaction in rats with a genetic form of absence epilepsy. *Eur J Pharmacol* 430: 251-259.
214. Durón RM, Medina MT, Martínez-Juárez IE, Bailey JN, Perez-Gosiengfiao KT, Ramos-Ramírez R (2005). Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 46: 34-47.
215. DeLorenzo RJ, Sun DA, Deshpande LS (2006). Erratum to Cellular mechanisms underlying acquired epilepsy: The calcium hypothesis of the induction and maintenance of epilepsy. *Pharmacol Ther* 111: 288-325.
216. Kulak W, Sobaniec W, Wojtal K, Czuczwar SJ (2004). Calcium modulation in epilepsy. *Pol J Pharmacol* 56: 29-41.
217. Leresche N, Parri HR, Erdemli G, Guyon A, Turner JP, Williams SR (1998). On the action of the anti-absence drug ethosuximide in the rat and cat thalamus. *J Neurosci* 18: 4842-4853.
218. van Luijtelaar ELJM, Ates N, Van Der Staay FJ (1994). The effects of chronic treatment with a calcium channel antagonist on two types of generalized epilepsies in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 575-579.
219. van Luijtelaar EL, Ates N, Coenen AM (1995). Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia* 36: 86-92.
220. van Luijtelaar, G, Wiaderna, D, Elants, C, Scheenen, W (2000). Opposite effects of T- and L-type Ca^{2+} channels blockers in generalized absence epileps. *Eur J Pharmacol* 406 : 381-389.
221. De Falco FA, Bartiromo U, Di Geronimo G, Mundo P (1992). Calcium antagonist nimodipine in intractable epilepsy. *Epilepsia* 33: 343-345.
222. Crowder JM, Bradford HF (1987). Common anticonvulsants inhibit Ca^{2+} uptake and amino acid neurotransmitter release in vitro. *Epilepsia* 28: 378-382.
223. Yaari Y, Hamon B, Lux HD (1987). Development of two types of calcium channels in cultured mammalian hippocampal neurons. *Science* 235: 680-682.
224. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA (1989). Characterization of ethosuximide reduction of low threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol* 25: 582-593.

225. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA (1990). Differential effects of petit mal anticonvulsants and convulsants on thalamic neurons: calcium current reduction. *Brain J Pharmacol* 100: 800-806.
226. Peeters BWMM, Spooren WPJM, van Luijtelaar ELJM, Coenen AML (1988). The WAGrRij model for absence epilepsy: anticonvulsant drug evaluation. *Neurosci Res Commun* 2: 93-97.



10. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 07/02/2017-1054



T.C.
SA¸¸LIK B¸¸İMLERİ ¸¸NİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 46418926-605.02
Konu : Etik Kurul Kararı (2017-01/02) Hk.

Sayın Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM
(SB¸¸ Tıp Fak¸¸ltesi Tıbbi Fizyoloji A.D.)

Y¸¸r¸¸t¸¸c¸¸s¸¸ oldu¸¸unuz "*Genetik absans epilepsili sı¸¸anlarda Ginkgo biloba'nın diken dalga de¸¸arjlar ¸¸zerindeki etkilerinin elektroensefalografik olarak incelenmesi*" ba¸¸lıklı bilimsel ¸¸alı¸ma ¸¸nerisi, SB¸¸ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06.02.2017 tarih ve 2017-01/02 sayılı toplantısında g¸¸r¸¸¸lerek, ¸¸alı¸manın ba¸¸vuru dosyasında belirtilen merkezlerde ve sunulan prosed¸¸rlere uygun olarak, 3 yıllık bir s¸¸re i¸¸erisinde ger¸¸ekle¸¸tirilmesinin etik a¸¸ıdan "uygun" oldu¸¸una karar verilmi¸¸tir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Sadrettin PEN¸E
Ba¸¸kan

Evrak Doğrulamak İ¸in : http://ebys.sbu.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BELCSN8L

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kamp¸¸s¸¸, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon: 0216 346 36 38 Faks: 0216 346 36 40
Elektronik A¸¸: <http://sbu.edu.tr>

Bilgi i¸¸in: Esra ALPTEKİN
Unvanı: Memur



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa g¸¸re G¸¸venli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı : Öznur GEDİKLİ
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 09.07.1986- Trabzon
Medeni hali : Evli
Telefon : 0462-377 7980
E-Posta : oznurgedikli@ktu.edu.tr
Yazışma adresi : Söğütlü Mah. Asmalı Sok. Dilek Sitesi A Blok No: 3 Daire No:
35 Söğütlü/Akçaabat/Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD	2013
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü	2009
Lise	Habire Yahşi Lisesi	2004

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
Araştırma Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD	2011-2017
Araştırma Görevlisi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD (Görevlendirme)	2017-2017
Araştırma Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Fizyoloji ABD	2017-devam ediyor

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Deneysel epilepsi

YAYINLAR

1. İkinci Keleş A, Yıldırım M, Gedikli O, Çolakoğlu S, Haydar Kaya H, Baş O, Sönmez OF, Odacı E (2018). The effects of a continuous 1-h a day 900-MHz electromagnetic field applied throughout early and mid-adolescence on hippocampus morphology and learning behavior in late adolescent male rats. *J Chem Neuroanat* 94: 46-53.
2. Velioglu S, Gedikli O, Yıldırım M, Ayar A (2018). Does pain sensitivity increase during ictal period? Evidence from absence epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy & Behavior* 87: 14-17.
3. Velioglu S, Gedikli O, Yıldırım M, Ayar A (2017). Epilepsy may cause increased pain sensitivity: Evidence from absence epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy & Behavior* 75: 146-150.
4. Arslan FC, Tiryaki A, Yildirim M, Özkorumak E, Alver A, Altun IK, Ince I, Gedikli O (2016). The effects of edaravone in ketamine-induced model of mania in rats. *Acta Neurobiol Exp* 76: 191-197.
5. Yılmaz T, Gedikli Ö, Yildirim M (2015). Evaluation of spatial memory and locomotoractivity during hypercortisolism induced by theadministration of dexamethasone in adult male rats. *Brain Research* 1595: 43-50.
6. Tokgoz M, İnan K, Beldüz AO, Gedikli O, Çanakçı S (2014). Purification, and characterization of a thermophilicribulokinase from *Anoxybacillus kestanbolensis* AC26Sari. *Turk J Biol* 38: 633-639.

BİLDİRİLER

1. Velioğlu S., Gedikli Ö., Yildirim M., Ayar A., "Epilepsy may Cause Increased Pain Sensitivity: Preliminary Data from Absence Epileptic WAG/Rij rats Nociceptive threshold", The 12th European Congress On Epileptology, Prague, CEK CUM., 11-15 Eylül 2016, pp.138-138.
2. Kurt A., Gedikli Ö., Yildirim M., Ayar A., "Levetiracetam causes hyperalgesia in absence epileptic WAG/ Rij rats ", Joint Meeting of the American Physiological Society and The Physiological Society , Dublin, IRLANDA, 29-31 Temmuz 2016, pp.376-376.
3. Ayar A., Kalkan Ö.F., Kurt A., Gedikli Ö., Velioğlu S., Yildirim M., "Investigation of Possible Alpha Adrenergic Modification of Acute Pain Sensitivity in Absence Epileptic WAG/Rij Rats ", Joint Meeting of the American Physiological Society and The Physiological Society , Dublin, IRLANDA, 29-31 Temmuz 2016, pp.203-203.
4. Velioğlu S., Gedikli Ö., Yildirim M., Ayar A., "Pain Sensitivity in Genetic Absence Epilepsy Using WAG/Rij Rats", American Epilepsy Society Annual Meeting, Houston Texas, ABD, 2-6 Aralık 2016, pp.1-1.
5. Gedikli Ö., Yildirim M., "Alpha-tocopherol reduces spike-wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy", 13th Turkish Neuroscience Congress, KONYA, TÜRKİYE, 30 Nisan - 3 Mayıs 2015, cilt.9, no.1, ss.65-65.
6. Şekerci E., Gedikli Ö., Yildirim M., "Protective role of ascorbic acid against spike-wavedischarges in a genetic model of absence epilepsy", 13th Turkish Neuroscience Congress, KONYA, TÜRKİYE, 30 Nisan - 3 Mayıs 2015, cilt.9, no.1, ss.65-65.
7. Ünsal S., Acar A.C., İtik M., Kabataş A., Gedikli Ö., Turhan K., "A Personalized Tumor Modeling Framework ", 9th International Symposium on Health Informatics and Bioinformatics HIBIT 2015, MUĞLA, TÜRKİYE, 16-17 Ekim 2015, pp.30-30.

8. Ayar A., Gedikli Ö., "Investigation of Possible Interaction Between the Noradrenergic System And Enkephalinergic System in Experimental Acute Pain Model in Pain Modulation", Joint meeting of FEPS and the Baltic Physiological Societies , Kaunas, LITVANYA, 26-29 Ağustos 2015, pp.53-53.
9. Yilmaz Y.T. , Gedikli Ö., Yildirim M., "Deksametazonun Sıçanlarda Bilişsel ve Lokomotor Fonksiyonlara Etkisi", 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2014, KAYSERİ, TÜRKİYE, 2-6 Eylül 2014, ss.210-210.
10. Civil Arslan F., Tiryaki A., Yildirim M., Keleş Altun İ., Gedikli Ö., Özkorumak E., "Bipolar Bozuklukta Edaravonun Etkisinin Değerlendirilmesi: Deneysel Hayvan Modeli", 50. Ulusal Psikiyatri Kongresi, ANTALYA, TÜRKİYE, 12-16 Kasım 2014, cilt.25, ss.59-60.
11. Ayar A., Gedikli Ö., Kurt A., Sahan R., Özcan P.D.M., "Investigation of role of "funny" (If) current in spontaneous and agonist-stimulated contractions in isolated rat myometrium.", International Union of Physiological Sciences, Birmingham, INGiltere, 21-26 Temmuz 2013, pp.642-642.
12. Tokgöz M., Dalkiran N., Gedikli Ö., İnan K., Çanakçı S., Beldüz A.O., "Anoxybacillus kestanbolensis AC26 Sarı Suşundan İzole Edilen Ribulokinaz Geninin Klonlanması ve Karakterizasyonu", 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, İZMİR, TÜRKİYE, 3-7 Eylül 2012, ss.400-400.