



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN
NÖBET MODELİNDE GİNKGO BİLOBANIN
AĞRI DUYARLILIĞI VE NÖBETLERE
ETKİSİ**

Hava YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON- 2015



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN
NÖBET MODELİNDE GİNKGO BİLOBANIN
AĞRI DUYARLILIĞI VE NÖBETLERE
ETKİSİ**

Hava YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON- 2015

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Ahmet AYAR

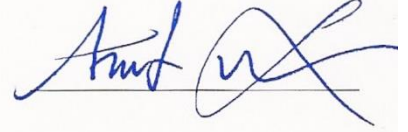
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı



Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Hava YILDIRIM'ın hazırladığı “Pentilentetrazol ile Oluşturulan Nöbet Modelinde Ginkgo Biloba'nın Ağrı Duyarlılığı ve Nöbetlere Etkisi” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Ahmet AYAR

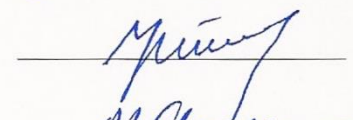


Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet AYAR



Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU



Yrd. Doç. Dr. Mukadder OKUYAN



Tarih:/.../2015

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

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

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 eseri 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.

05.01.2015

Hava YILDIRIM

TEŞEKKÜR

Lisansüstü öğrenim ve çalışmalarımda, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet AYAR'a, Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma, araştırma görevlisi ve lisansüstü eğitimlerini sürdüren tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hava YILDIRIM

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Anterolateral sistem	11
Şekil 2. Nöbetlerin sınıflandırılma algoritması	13
Şekil 3. Tez çalışmalarının gerçekleştirildiği 7 günlük süreçte deney gruplarındaki hayvanlara yapılacak işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı	22
Şekil 4. Termal plantar analjezimetre cihazı	23
Şekil 5. Nöbet geçiren hayvanların monitörizasyonundan kesitler	25
Şekil 6. Open field test düzeneği	26
Şekil 7. İlaç enjeksiyonu öncesinde elde edilen termal plantar analjezimetre verilerinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	27
Şekil 8. İlaç enjeksiyonu sonrasında elde edilen termal plantar analjezimetre verilerinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	28
Şekil 9. PTZ ile oluşturulan nöbet sonrasında elde edilen termal plantar analjezimetre verilerinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	29
Şekil 10. Deney gruplarında gerçekleşen ilk nöbetin başlangıç latens değerleri ortalama ($\pm$ SEM)	31
Şekil 11. Deney gruplarından elde edilen ilk nöbet şiddetinin ortalama($\pm$ SEM) değerleri	32
Şekil 12. Deney gruplarından elde edilen en yüksek nöbet şiddetinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	33
Şekil 13. Deney gruplarından elde edilen miyoklonik nöbet sürelerinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	34
Şekil 14. Deney gruplarından elde edilen tonik-klonik nöbet sürelerinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	35
Şekil 15. Deney gruplarındaki moratalite oranları ve her gruptaki toplan sıçan sayısına göre ölen sıçan sayısı gösterilmektedir	36
Şekil 16. Open field testinde deney gruplarından elde edilen kare geçiş sayısının ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	38

Şekil 17. Open field testinde deney gruplarından elde edilen şahlanma sayısının ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	39
Şekil 18. Open field testinde deney gruplarından elde edilen defekasyon sayısının ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	40
Şekil 19. Deney gruplarındaki sıçanlardan 4 farklı dönemde elde edilen vücut ağırlıklarının ortalama ($\pm$ SEM) değerleri	41

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
EGb 761	<i>Ginkgo biloba</i> yaprağının standardize özütü
EAA	Eksitator amino asit
EDRF	Endotel kaynaklı gevşetici faktör
GABA_A	γ -Amino butirik asit A reseptörü
GBS	Guillain-Barré sendromu
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
i.p.	İntraperitoneal
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
NO	Nitrik oksit
PSS	Periferik sinir sistemi
PTZ	Pentilentetrozol
PAF	Platelet aktivasyon faktörü
ROS	Reaktif oksijen türleri
SEM	Ortalama standart hata
SOD	Süperoksit dismutaz
TVS	Trigeminovasküler sistem

Simgeler

δ	Delta
----------	-------

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY

BEYAN

TEŞEKKÜR

ŞEKİLLER DİZİNİ

v

SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ

vii

1.	ÖZET	1
2.	SUMMARY	2
3.	GİRİŞ ve AMAÇ	3
4.	GENEL BİLGİLER	7
4.1.	Ağrı	7
4.1.1.	Ağrının Sınıflandırılması	7
4.1.1.1.	Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı	7
4.1.1.2.	Süresine Göre Ağrı Tipleri	8
4.1.1.3.	Mekanizmalarına Göre Ağrı Tipleri	8
4.1.2.	Ağrının Alınması ve İletimi	9
4.1.2.1.	Ağrı Reseptörleri	9
4.1.2.2.	Ağrı Afferentleri	10
4.1.2.3.	Spinal Kordun Çıkan Ağrı Yolları	10
4.1.2.4.	Ağrı Aracıları	10
4.2.	Epilepsi	12
4.2.1.	Epilepsinin Epidemiyolojisi	12
4.2.2.	Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	13

4.2.3.	Deneysel Epilepsi Modelleri	14
4.2.3.1.	Basit Parsiyel Nöbetlerin Akut Modelleri	14
4.2.3.2.	Basit Parsiyel Nöbetlerin Kronik Modelleri	14
4.2.3.3.	Kompleks Parsiyel Nöbet Modelleri	14
4.2.3.4.	Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet Modelleri	15
4.2.4.	Epilepsi ve Ağrının İlişkisi	15
4.3.	Ginkgo Biloba	16
4.3.1.	Ginkgo Biloba'nın Tarihi	17
4.3.2.	Ginkgo Biloba Yaprak Ekstresinin (EGb 761) Bileşenleri	17
4.3.3.	EGb 761'in Biyolojik Etkileri	18
4.3.4.	EGb 761'in Etki Mekanizmaları	18
5.	GEREÇ ve YÖNTEM	20
5.1.	Deney Hayvanlarının Seçim ve Bakımı	20
5.2.	Kullanılan Kimyasal ve Uygulanma Şekilleri	20
5.3.	Deney Gruplarının Dizaynı	21
5.4.	Plantar Analjezimetre Testi	22
5.5.	PTZ ile Nöbet Oluşturulması	24
5.6.	Open Field Testi	25
5.7.	İstatistiksel Yöntem	26
6.	BULGULAR	27
6.1.	Ağrı Latensine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri	27
6.2.	PTZ Nöbet Verilerine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri	30
6.2.1.	İlk Nöbetin Başlangıç Latensine EGb 761 ve Karbamazepinin Etkileri	30
6.2.2.	İlk Nöbet Şiddetine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri	31
6.2.3.	En Yüksek Nöbet Şiddetine EGb 761 ve Karbamazepinin Etkileri	32

6.2.4.	Miyoklonik Nöbet Süresine EGb 761 ve Karbamazepinin Etkileri	34
6.2.5.	Tonik-Klonik Nöbet Süresine EGb 761 ve Karbamazepinin Etkileri	35
6.2.6.	Mortalite Oranına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri	36
6.3.	Open Field Verilerine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri	37
6.3.1.	Kare Geçiş Sayısına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri	37
6.3.2.	Şahlanma Sayısına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri	37
6.3.3.	Defekasyon Sayısına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri	38
6.4.	Hayvanların Vücut Ağırlığına EGb 761 ve Karbamazepinin Etkileri	40
7.	TARTIŞMA	43
8.	SONUÇ ve ÖNERİLER	52
9.	KAYNAKLAR	53
10.	ETİK KURUL ONAYI	66
11.	ÖZGEÇMİŞ	67

1. ÖZET

Pentilentetrazol ile Oluşturulan Nöbet Modelinde Ginkgo Bilobanın Ağrı Duyarlılığı ve Nöbetlere Etkisi

Astım, öksürük ve diğer bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan Ginkgo bilobanın geleneksel Çin tıbbında uzun bir geçmişi bulunmaktadır. Ginkgo biloba yaprağı ekstresi EGb 761 olarak standardize edilmiştir. Günümüzde bu özüt bazı demans tiplerinde, hafif bilişsel bozukluklarda, vertigo ve kulak çınlamasında tamamlayıcı tıp ürünü olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Birkaç klinik çalışmada Ginkgo biloba özütü EGb 761'in epileptik nöbetlere neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte epilepsi ve EGb 761'e ilişkin veriler halen tartışmalıdır.

Sunulan tezde, erkek Wistar sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan deneysel nöbet modeli kullanılarak EGb 761 (50, 100 ve 200 mg/kg, oral gavaj, 7 gün) ve karbamazepinin (40 mg/kg, oral gavaj, 7 gün) ağrı duyarlılığı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ağrı duyarlılığını belirlemek için plantar test kullanıldı. Ayrıca open field testi ile hayvanların lokomotor etkinliği incelendi.

EGb 761 dozları tek başına ağrı latensini etkilemedi. Bununla birlikte, nöbet sonrası ağrı latensini arttırdı ($p=0.003$). 200 mg/kg EGb 761, PTZ'nin neden olduğu mortaliteyi oldukça yükseltti ($p=0.026$). Diğer taraftan karbamazepin PTZ'ye bağlı mortaliteyi önledi.

Sonuç olarak EGb 761, PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetleri şiddetlendirmiş ve post-iktal ağrı latensini arttırmıştır. Post-iktal ağrı latensindeki artışın nöbet şiddetindeki yükselmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. EGb 761 epileptik nöbetleri şiddetlendirme potansiyelinin, farklı deneysel nöbet modelleri kullanılarak ayrıntılı olarak incelenmesi önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut ağrı, Ginkgo biloba, Epileptik nöbet, Pentilentetrazol, Sıçan

2. SUMMARY

Effects of Ginkgo Biloba on Pain Sensitivity and Seizures in Pentylentetrazol-Induced Seizure Model

Ginkgo biloba has a long history in traditional Chinese medicine for asthma, cough and other different diseases. Ginkgo biloba leaf extract has been standardized as EGb 761. These extracts are currently used as complementary therapy for some types of dementia, mild cognitive impairment, vertigo and tinnitus. In a few clinical studies, ginkgo biloba extract EGb 761 has been reported to cause epileptic seizures. The data for epilepsy and EGb 761, however, remain controversial.

In the present thesis, it is aimed to investigate the effects of EGb 761 (50, 100 and 200 mg / kg, oral gavage for 7 days) and carbamazepine (40 mg / kg, oral gavage for 7 days) on pain sensitivity in the pentylenetetrazol (PTZ)-induced seizure model in male Wistar rats. Thermal plantar analgesia test was used to determine the sensitivity to pain. The locomotor activity of the animals were also examined with Open Filed Test.

Doses of EGb 761 did not cause any significant affect the pain latency alone. However, it significantly increased pain latency after the seizure ($p=0.003$). 200 mg/kg EGb 761 was significantly raised the mortality caused by PTZ ($p = 0.026$). On the other hand, carbamazepine prevented the mortality induced by PTZ.

As a result, EGb 761 has increased the seizures induced by PTZ and exacerbated post-ictal pain latency. It is believed that the increase in post-ictal pain latency may be due to increase in seizure intensity. It is suggested that the other experimental epilepsy models should be used to examine the potential adverse effects of EGb 761 on the epileptic seizures.

Key Words: Acute pain, Ginkgo biloba, Epileptic seizure, Pentilentetrazole, Rat

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Ginkgo biloba bitkisinin meyve ve tohumu 5.000 yıldan daha uzun bir süredir geleneksel Çin tıbbında astım, öksürük ve diğer farklı hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır (1). 1990'lı yıllardan itibaren *Ginkgo biloba* yaprağının özütü EGb 761 olarak standardize edilmiştir. EGb 761 Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) insan hafızasını geliştirmek maksadıyla oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (2). Bu özütün Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 24 farklı marka altında satıldığı ve 1997 yılında 240 milyon doların üzerinde bir ticari hacminin olduğu bildirilmiştir (3, 4). Diğer taraftan Almanya'da, her yıl *Ginkgo biloba* özütü için, 1993 yılındaki satış değeri 280 milyon doları bulan 5 milyondan fazla reçete yazılmıştır (5, 6).

EGb 761'in temel bileşenleri flavinoidler (% 24) ve terpenoidlerdir (% 6). Terpenoid içeriğinde ginkgolid A, B, C, J ve M ile bilobalid bulunmaktadır (2). Ginkgolidler platelet aktivasyonu ve agregasyonunu azaltabilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı ginkgolidler, kan dolaşımını artırma potansiyeline sahip bir platelet aktivasyon faktörü (PAF) antagonisti olarak bilinmektedir. Bilobalidin ise trietiltinin neden olduğu serebral ödemi, belirli inme modellerinde gerçekleştirilen kortikal enfarktüs hacmini ve serebral iskemi hasarını azalttığı bildirilmektedir (7). Diğer temel bileşen olan flavonoidler ise antioksidan etkilere sahiptir. Flavonoidler bu etkileri, reaktif oksijen türlerinin (ROS) doğrudan azaltılması, süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan proteinlerin üretilmesi veya glutatyon gibi antioksidan metabolitlerin artırılması gibi durumların herhangi birisiyle gerçekleştirebilmektedir (8, 9).

Günümüzde EGb 761 serebral performans bozuklukları, farklı demans tipleri ve vertigo gibi rahatsızlıkların tedavisi maksadıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Birkaç klinik çalışmada EGb 761'in hastalarda epileptik nöbetlere neden olduğu bildirilmiştir (10, 11). Bununla birlikte farelerde oluşturulan deneysel epilepsi modelinde oral olarak uygulanan 100 mg/kg EGb 761'in nöbetlere karşı koruyucu olduğu ve beyin dokularında pentilentetrazolün neden olduğu oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (12). Bu öncül çalışmalara rağmen, literatürde konu ile ilgili yeterli deneysel ve klinik çalışma olmadığı için EGb 761'in epileptik nöbetler üzerindeki etkisi yeterince anlaşılamamıştır.

Zararlı uyaranları tespit etme yeteneği bir organizmanın hayatta kalma ve refahı için gerekli bir durumdur. Kişiyi ağrılı uyaranları tespit etme yeteneğinden mahrum kılan konjenital anormalilere sahip bireylerin incelenmesi ile çarpıcı bir tablo ortaya konulmuştur. Bu insanlar keskin bir nesnenin delici ağrısını, açık alev ısını, hatta kırılan bir kemiğin neden olduğu iç yaralanmalara ilişkin rahatsızlığı bile hissetmemektedirler. Sonuç olarak bu kişiler, hayatı tehdit eden çok sayıdaki duruma karşı koruyucu davranış geliştirme yeteneğinden yoksundurlar (13). Bu bakımdan ağrı koruyucu ve fakat hoşla gitmeyen bir duydur. Çeşitli ilaçlar, akupunktur, cerrahi müdahale, korku, sevinç, stres, hipnoz ve daha birçok faktör ağrı hissini etkiler ve değiştirir. İnsanda ağrı hissini çok geniş plastisite göstermesi, sinir sisteminin bir fonksiyonudur. Sinir sisteminde bulunan nöronal mekanizmalar bir taraftan ana ağrı yollarını düzenlerken, diğer taraftan da kişinin ağrıya karşı hassasiyetini ayarlamaktadır. Özellikle kronik ağrı önemli bir sosyal ve ekonomik problemdir. İşgücü kaybına ve ayrıca büyük ölçüde ilaç tüketimine sebep olur. Sadece ABD'de yılda yaklaşık 2 milyon çalışanı etkilediği ve 2.5 milyar dolar ekonomik yük getirdiği bildirilmiştir. Bu nedenle ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların maliyet ve yan etkilerini azaltmak için yeni ve alternatif tedavi yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. EGb 761'in ağrı üzerine etkileri de araştırma konusu olmuş ve çeşitli deneysel ağrı modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, EGb 761'in farklı tipteki akut veya kronik ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (14-16). EGb 761'in (3, 10, 30, 100 ve 300 mg/kg) erkek Wistar sıçanlarda akut inflamatuvar ve cerrahiye bağlı termal hiperaljeziyi hafiflettiği ve akut inflamatuvar ağrıda analjezik potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir (14). Diğer bir deneysel çalışmada Sprague-Dawley sıçanların sol L5-L6 spinal sinirlerinin sıkıca bağlanması ile gelişen mekaniksel ve soğuk allodini ile karakterize nöropatik ağrı modelinde EGb 761'in (50, 100, 150 ve 200 mg/kg) etkisi incelenmiştir. Elde edilen deney bulgularına göre, EGb 761'in nöropatik ağrı modelinde mekaniksel ve soğuk allodiniyi azalttığı tespit edilmiş ve sonuç olarak nöropatik ağrının tedavisinde EGb 761'in faydalı olabileceği bildirilmiştir (15). Thrope ve arkadaşları (2011) yetişkin erkek Wistar sıçanların intraplantar (30, 100 ve 300 µg) veya lumbal spinal kord bölgesine intratekal olarak (0.5, 1, 3, 10 ve 100 µg) EGb 761 uygulamıştır. İntraplantar karragenan (3%) enjeksiyonu ile oluşturulan ağrı modelinde, intraplantar olarak (30, 100, ve 300 µg) ve intratekal (0.5 ve 1 µg) olarak uygulanan EGb 761, karragenan ile oluşturulan termal

hiperaljeziyi pozitif kontrol olarak kullanılan 100 µg diklofenak kadar etkili bir şekilde önlemiştir (17). Ayrıca yine sıçanlarda streptozotosin ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde, sistemik olarak uygulanan EGb 761 (25, 50 ve 100 mg/kg) doza bağlı olarak nöropatik ağrıyı azaltmıştır (16).

Ağrının bir çeşidi olan baş ağrısı ile epileptik nöbetler arasındaki ilişki, bu iki durumun çeşitli şekillerde bağlantılı olabileceğinden dolayı oldukça tartışmalı bir konudur (18-21). Önemli bir baş ağrısı tipi olan migren ile epileptik nöbetlerin her ikisi de, değişen beyin fonksiyonlarının geçici paroksizmal epizotlarıyla karakterize bozukluklardır (22). Baş ağrısı ile epileptik nöbetler arasında dört çeşit bağlantı tanımlanmıştır. Bunlar preiktal baş ağrısı, bir epileptik olayın gerçekleşmesine bağlı baş ağrısı, postiktal baş ağrısı ve interiktal baş ağrısıdır (23). Baş ağrısı ile epilepsinin komorbiditesi iyi bilinmektedir. Migrenli popülasyondaki epilepsi frekansı (% 1-17) genel popülasyondakinden (% 0.5-1) oldukça yüksektir. Aynı şekilde epilepsili hastalar arasındaki migren prevalansı da sağlıklı bireylerde bildirilenden daha yüksektir (% 8-15) (24-26).

Son on yılda, baş ağrısı ve epileptik nöbetlerin her ikisinin altında yatan olası ortak patofizyolojik mekanizmalar önemli miktarda ilgiyi üzerine çekmiştir (22). Bu konuda yayımlanmış çalışmaların çoğu iki hastalığın başlamasının altında yatan temel patolojik mekanizma olarak, neokortikal aşırı hücrel uyarılabirlik hipotezini ileri sürmüştür (27). Bununla birlikte migrende, epilepside olduğu gibi hipersenkronizasyona bağlı hiperksitabilite yerine kortikal yayılan depresyon geçişlerinin olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca migrende, yansımali olaylar şeklinde (yayılan depresyon) sırasıyla hipoeksitasyon ve hipereksitasyon meydana gelmektedir. Bu nedenle, migren patofizyolojisinin temeli olarak dis-eksitabiliteden bahsetmek daha doğru olacaktır (28). Kortikal yayılan depresyon, migren ve epilepsi arasındaki bağlantı noktası olarak görünmektedir (29, 30). Bu durum, geçici yoğun spike aktivitesine neden olan sürekli güçlü nöronal depolarizasyonun, yavaş yayılan dalgalanmasıyla karakterizedir. Beyin dokusu içerisine ilerledikçe, dakikalar sonra sonlanmasına yol açacak nöronal baskılanma tarafından takip edilir. Depolarizasyon fazı, bölgesel serebral kan akımında artış ile ilişkili iken, azalmış nöral aktivite fazı kan akımının azalması ile bağlantılıdır (31). Kortikal yayılan depresyon, migren atağı süresince ağrıya neden olan çok sayıdaki

inflatuar moleküllerin ve nörotransmitterlerin kaskad şeklinde serbest bırakılmasını kapsayan trigeminovasküler sisteminin (TVS) aktivasyonuna neden olur (32).

Epilepsi toplumun yaklaşık % 1'ini etkileyen nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi ile baş ağrısı, aynı hastalarda sıklıkla komorbid sorunlar olarak bulunabilmektedir. Özellikle kronik ağrı önemli bir sosyal ve ekonomik problemdir. İşgücü kaybına ve ayrıca büyük ölçüde ilaç tüketimine sebep olmaktadır. Aynı şekilde antiepileptik ilaçlara da ciddi bütçeler ayrılmaktadır. Bu nedenle, ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların maliyet ve yan etkilerini azaltmak için yeni ve alternatif tedavi yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır.

Sunulan yüksek lisans tezi kapsamında, 7 gün oral gavaj yoluyla 50, 100 ve 200 mg/kg EGb 761 uygulanan erkek Wistar sıçanlarda pentilentetrozol (PTZ) ile oluşturulan nöbet öncesi ve sonrasında EGb 761'in akut ağrı eşiğine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Akut ağrı eşiğinin belirlenmesinde termal plantar analjezimetre yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca EGb 761'in epileptik nöbetlere ve open field testinde sıçanların lokomotor performanslarına etkisi değerlendirilmiştir. Open field testi ile EGb 761'in ağrıyı etkileyebilecek sedasyon ve anksiyete davranışlarıyla ilişkisi de incelenmiştir. EGb 761 epileptik nöbetlere etkisini doğru ve ayrıntılı olarak değerlendirebilmek için 40 mg/kg karbamazepin uygulanmış pozitif bir kontrol grubu da çalışmada yer almıştır. Literatür incelendiğinde ağrı ile epilepsi arasında önemli fakat mekanizması tam olarak aydınlatılamamış bir sebep-sonuç ilişkisi bulunmaktadır. Sunulan bu yüksek lisans tezi kapsamında, epileptik nöbetler ve ağrı üzerinde daha önceki çalışmalarda ayrı ayrı deneysel platformlar kullanılarak etkinliği değerlendirilmiş olan EGb 761'in, erkek Wistar sıçanlarda PTZ ile oluşturulan nöbet öncesi ve sonrasında, deneysel ağrı modeli kullanılarak ağrı eşiğine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Literatürde deneysel epilepsi modeli oluşturulmuş sıçanlarda EGb 761'in ağrı eşiğine etkisini konu edinen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bakımdan sunulan yüksek lisans tez çalışması özgündür.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Ağrı

Ağrı, terminolojik olarak Latince kökenli “Poena” (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı, “vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı sonucu oluşan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu” olarak tanımlamaktadır (33). Ağrı bireye özgü olarak algılanır ve bir odaktan düzenlenerek uyarıcı sistemler arasında karmaşık etkileşimler sonucu ortaya çıkar. Doku hasarının olduğu durumlarda, ilgili uyaranların ağrıya neden olduğu, ancak doku hasarı bulunmayan durumlarda da ağrı algısının olduğu bildirilmiştir (34).

4.1.1. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı genel olarak lokasyonuna, süresine, sıklığına, altında yatan nedene ve şiddetine göre sınıflandırılmaktadır. Ağrının sınıflandırılması oldukça komplikedir ve birçok klinisyen için karmaşa kaynağı olabilmektedir. Bu nedenle çoğu pratisyen hekim yaygın olarak birkaç farklı sınıflandırma sistemini kullanmaktadır. Bu sistemler arasında belirgin ayrımlar her zaman mümkün olmamaktadır (34).

4.1.1.1. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı

Ağrı çoğunlukla vücuttaki yerleşimine göre sınıflandırılmaktadır.

- **Somatik ağrı:** Aniden ortaya çıkan, keskin ve iyi lokalize olmuş bu ağrı tipi somatik sinir lifleri ile taşınır. Batma, sızlama, zonklama şeklinde tanımlanan ağrılardır (35).

- **Viseral ağrı:** Bu ağrı tipinin kaynağı iç organlardır. Viseral ağrı, tüm iç organlardan hissedilmemekte (böbrek, karaciğer ve akciğer parankiması gibi organlar ağrıya duyarlı değildir), her zaman hasarla bağlantısı bulunmamakta (mesanenin gerilmesi ağrıya neden olmakta), yavaş başlamakta, zor lokalize edilebilmekte, vücudun diğer bölgelerine yayılabilmekte ve bu ağrıya bulantı, kusma ve alt-sırt kas gerginliği gibi otonom ve motor refleksler eşlik edebilmektedir (36).

- **Periferik Ağrı:** Tendon, kas veya doğrudan periferik sinirin kendinden kaynaklanan ağrıdır (35).

- **Sempatik ağrı:** Damarlardan kaynaklanan bu ağrı, yanma tarzında tanımlanabildiği gibi soğuğa maruz kalınması durumundakine benzer üşüme şeklinde de tarif edilmektedir. Sempatik sinir sisteminin etkinliğiyle ortaya çıkar (35).

4.1.1.2. Süresine Göre Ağrı Tipleri

Ağrının süresi ağrı semptomlarının sınıflandırılmasında en belirgin farkı oluşturmaktadır. Geleneksel olarak kronik ağrının 6 aydan daha uzun, akut ağrının ise 30 günden daha az sürdüğü kabul edilmektedir. İlk ayın sonundan 7. ayın başlangıcına kadar süren ağrılar için subakut ağrı kavramı kullanılmaktadır (37).

- **Akut ağrı:** Enfeksiyon, travma, cerrahi ve doku hipoksisi gibi vücuda zarar veren olayların varlığında ortaya çıkan bu ağrı tipi, nosiseptif özelliktedir. Akut ağrı faydalıdır ve koruyucu bir amaca hizmet eder. Tehlike konusunda uyarır ve yaralı veya hastalıkla bağlantılı vücut parçalarının kullanımını kısıtlar. Kısıtlayıcı koşullar çözüldüğünde patolojiye ilişkin ağrı sinyalleride ortadan kalkar. Akut ağrı olmadan olası tüm koşullara rağmen insanın hayatta kalması mümkün görünmemektedir (38).

- **Kronik ağrı:** Genel olarak nosiseptif nitelikte olan, akut ağrıdaki kadar fazla otonomik yanıtların olmadığı fakat sempatik tonus ve nöroendokrin fonksiyonda artışın gözlemlendiği ağrı tipidir (37). Kronik ağrının çok az koruyucu özelliği bulunmaktadır. Yaralanma ya da hastalık sonrası normalleşmeye rağmen devam etmekte ve sonuç olarak insanın üretim ve verimliliğini etkilemektedir (38).

4.1.1.3. Mekanizmalarına Göre Ağrı Tipleri

- **Nosiseptif ağrı:** Fizyopatolojik bazı olay ve süreçlerin nosiseptör olarak adlandırılan ağrı reseptörlerini uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır. Sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda nosiseptörler bulunmaktadır. Nosiseptif ağrı iletiminde duyuşal lifler görev alıyorsa bu durum somatik ağrı olarak adlandırılır ki bu tip ağrı bıçak batması ve zonklama gibi acı verici niteliktedir. Ağrı iletimi sempatik lifler aracılığıyla gerçekleştiriliyorsa visseral ağrı olarak tanımlanmaktadır. Nosiseptif ağrı, uyaran ortadan kalktıktan sonra hızla düzelmektedir (35).

- **Nöropatik ağrı:** Merkezi ya da periferik sinir sistemindeki (PSS) hücrelerde meydana gelen hasar nöropatik ağrıya neden olmaktadır. İskemi, enfeksiyon, kemoterapi, diyabet, ameliyat, travma gibi olaylar nöropatik ağrıyı doğurabilecek hasara

neden olabilmektedir. Somatosensoryal sistemin anormal uyarılması sonucu spontan olarak gelişen bu ağrı elektrik şoku, yanma, uyuşukluk hissi şeklinde tanımlanır. Ağrı eşiğinde düşme dolayısıyla normalde ağrısız bir uyaran ağrı oluşumuna neden olabilir. Bu durum allodini olarak tanımlanır. Uyarana karşı duyarlılık artışı ise hiperaljezi olarak adlandırılmaktadır (39).

- **Reaktif ağrı:** Miyofasiyal ağrılarda olduğu gibi batma, spazm, uyuşma, karıncalanma şeklinde belirtileri olan ağrılardır. Motor ve sempatik aferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkmaktadır (35).

- **Deafferentasyon ağrısı:** Periferik veya santral sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum somatosensoryal uyarıların santral sinir sistemine iletimini engeller. Sonuç olarak duysal uyarıların MSS'ye iletilmemesi bu tip ağrıların ortaya çıkmasına neden olur. Talamik ve fantom ağrılar örnek verilebilir (35).

- **Psikosomatik ağrı:** Hastanın psikososyal veya psikişik sorunlarını ağrı şeklinde algılamasına bağlı bir durumdur. Depresyon, anksiyete gibi durumlar hastanın doku hasarı varmış gibi ağrı algılamasına yol açabilir (35).

4.1.2. Ağrının Alınması ve İletimi

Deri, diğer doku ve organlarda bulunan tüm reseptörler afferent sinir lifleri aracılığıyla beyin ve omuriliğe bağlanmaktadır. Duyusal sisteme ait sinir lifleri reseptörlerden omuriliğe, omurilikten talamusa oradan da serebral kortekse uzanırlar. Ağrının algılanmasında ilk iş nosiseptörlerce gerçekleştirilir. Nosiseptörlerin uyarıyı almasından sonra ilgili bölgeden beyne doğru ileti yolculuğu başlar. Ağrıya ilişkin impulsların merkezi sinir sistemine iletimini sağlayan A δ ve C lifleri olarak adlandırılan iki çeşit lif bulunmaktadır. A δ lifleri 2-5 μ çapında miyelinli lifler olup ileti hızları 12-30 m/sn'dir. C lifleri ise 0.4-1.2 μ çapında miyelinsiz lifler olup ve ileti hızları 0.5-2 m/sn'dir (34).

4.1.2.1. Ağrı Reseptörleri

Ağrı reseptörleri deri, kas, eklem ve iç organlardaki nosiseptör adı verilen serbest sinir sonlanmalarıdır. Asetilkolin, H⁺ ve K⁺ iyonları, lökotrien, prostaglandin, kininler, P maddesi ve serotonin tarafından uyarılabilirler (40). Derideki 3 önemli ağrı reseptörü daha iyi tanımlanmıştır. Bunlar şiddetli mekanik uyaran ile aktivelebilen A δ mekanik

nosiseptörler, yüksek sıcaklık (50 °C üstü) veya şiddetli mekanik uyaran ile tetiklenen *Aδ mekanotermal nosiseptörler* ve üçüncü olarakta zararlı mekanik, termal veya kimyasal uyarılara yanıt verebilen *C tipi polimodal nosiseptörlerdir*. Ağrı reseptörlerinin hücre gövdesi diğer somatik duysal hücrelerde olduğu gibi arka kök gangliyonuna yerleşmiş durumdadır (41, 42).

4.1.2.2. Ağrı Afferentleri

İnsanda ağrı duyusu Aδ ve miyelinsiz C lifleri ile taşınmaktadır. Ağrının primer afferentleri arka köklerin lateral kısmından omuriliğe girer ve bir iki segment aşağı veya yukarı kollateral vererek Lissauer traktusuna katılırlar. Buradan arka boynuza geçerek Rexed'in I, II ve V. tabakalarında sonlanırlar. Kollaterallerden bazıları orta çizgiyi geçerek karşı taraftaki arka boynuzda sonlanabilir. Nosiseptif primer aferentler ilk sinapslarını omuriliğin arka boynuzunda veya medulla oblongatada trigeminal sinirin spinal nukleusunun kaudal kısmında yaparlar (42-44).

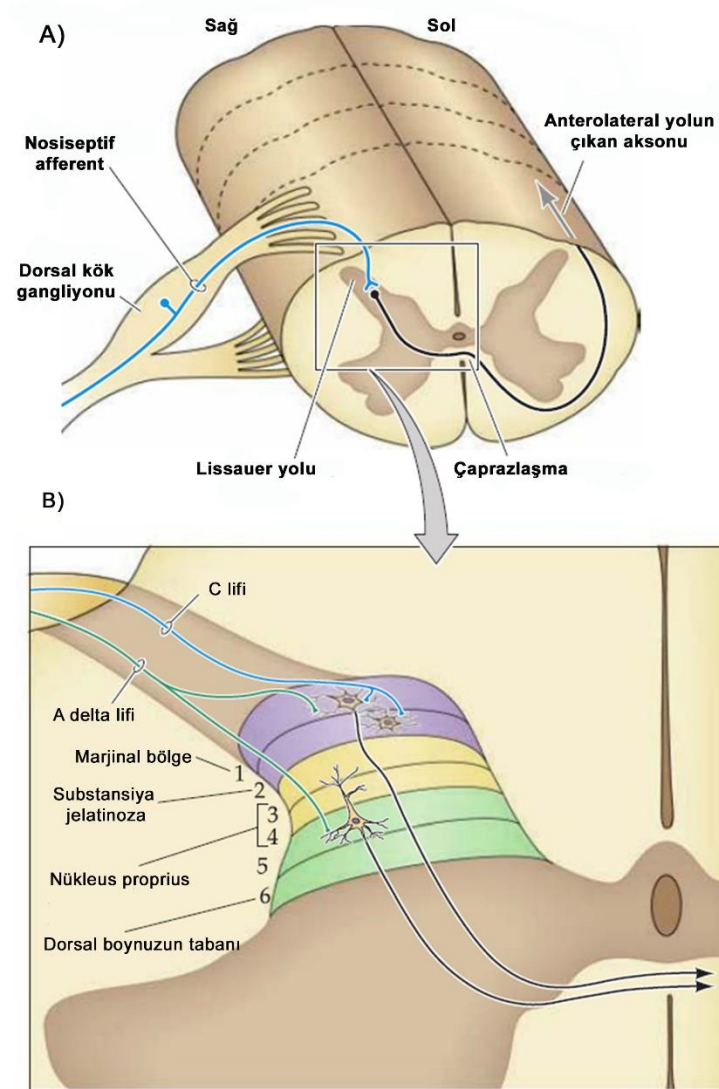
4.1.2.3. Spinal Kordun Çıkan Ağrı Yolları

Omurilikte bulunan ağrı yolağına ait ikinci hücreler, beyin sapı ve talamusa projekte olan ara durak nöronları veya ara nöronlardır. Ara nöronların aksonları diğer bir ara nörona veya ara durak nöronunda sonlanır. Ara durak nöronlarının aksonları omuriliğin ak maddesinin anterolateral kısmından yukarı çıkar. Rexed'in I. tabakasında bulunan ara durak hücrelerinin aksonları doğrudan talamusa projekte olmaktadır ki bu yol neospinaltalamik yol veya lateral spinotalamik yol olarak adlandırılır. Spinal kordun özellikle V. tabakasında bulunan ara durak nöronları retiküler çekirdeklere projekte olmakta ve paleospinotalamik yol olarak adlandırılmaktadırlar. Ayrıca tektumda sonlanan spinotektal yolda bulunmaktadır. Bu yollar hep birlikte anterolateral sistemi meydana getirirler (42-44).

4.1.2.4. Ağrı Aracıları

Primer ağrı aferentleri nörotransmitter olarak eksitatör amino asitlerden (EAA), aspartat ve glutamati, nöropeptid olarakta P maddesi, kalsitonin geniyle ilişkili peptidi, kolesistokini, galanini ve somastatini kullanılmaktadırlar. Özellikle P maddesi ağrı iletimi açısından büyük önem taşımaktadır. Miyelinsiz C lifleri uyarıldığında MSS'deki C lifi sinapslarından P maddesi serbestlenmektedir. Analjezi oluşturmak için uygulanan morfinin, P maddesinin sekresyonunu engellediği bulunmuştur. Arka kök

gangliyonlarında bulunan ağrı nöronlarının iki ayrılan aksonlarının bir dalı omuriliğe, diğeri ise perifere doru projekte olmaktadır. Yapılan çalışmalara göre, P maddesi, somatostatin ve diğ er nöropeptidler, C liflerinde hem santral hem de periferal terminallere doğru hareket taşınmakta ve hem santral hem de periferal uçlardan serbestlenmektedirler. Bu nedenle derideki kimyasal haberciler ile ağrı liflerinden salgılanan nörotransmitterlerin etkileşimleri, C lifleriyle MSS'ye iletilen ağrı duyusunun modülasyonunda görev yapmaktadır (43, 44).



şekil 1. Anterolateral sistem (42).

4.2. Epilepsi

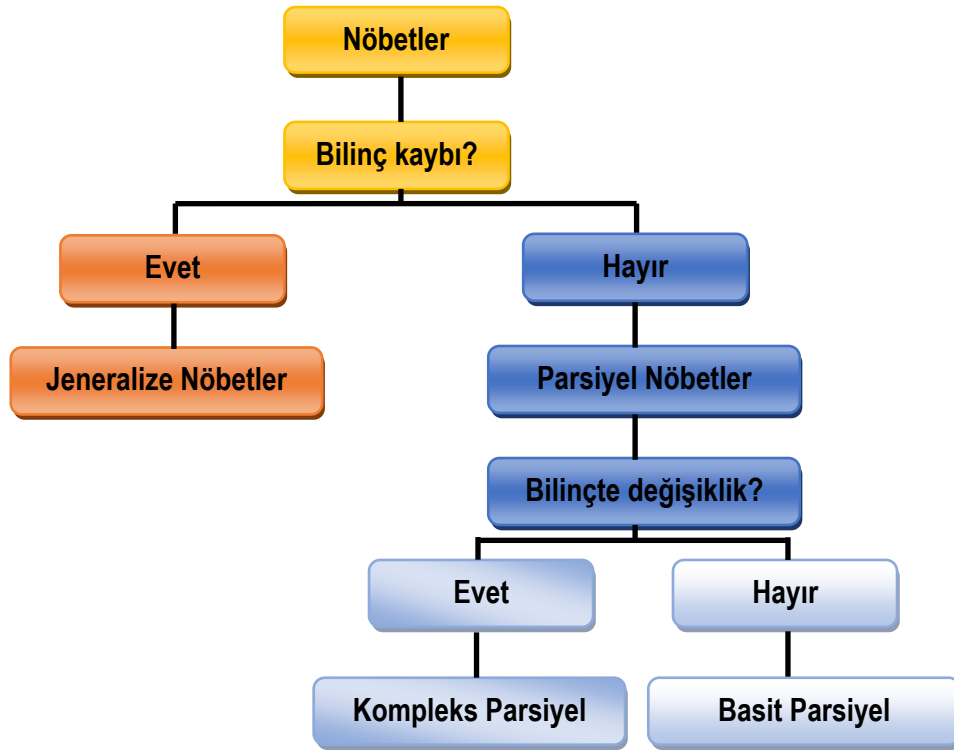
Epilepsi toplumda % 1-3 oranında görülen ve yine toplumun yaklaşık % 10'ununda bireylerin yaşamlarının belirli dönemlerinde bir veya daha fazla nöbet görülmesine neden olan nörolojik bir hastalıktır (45). Epilepsi, iki veya daha fazla nöbet anlamı taşımaktadır. Hughlings Jackson nöbet belirtilerini serebral korteks bölümünde ara sıra meydana gelen ani, aşırı, hızlı ve düzensiz deşarjlar olarak tanımlamıştır (46). Bu tanım hala geçerlidir. Etiyoloji, morbiditesi, doğal seyri ve prognozu farklıdır. Bazı yazarlar bu değişkenliği vurgulamak için 'epilepsi' yerine 'epilepsiler' kavramını tercih etmektedir, ancak 'epilepsi' terimi bazı önemli ortak özellikleri ifade etmektedir. Bu ortak özellikler, paroksizmal bozukluk, ataklar arasında eski duruma geri dönme ve bozulmuş serebral elektriksel ritimin altında yatan mekanizmadır (47).

Nöbetler ve epilepsi antik çağlardan beri bilinmektedir. O dönemlerde hastalar nöbeti aniden başlayan çeşitli hastalıkların “saldırı”sı (seized) olarak tanımlıyorlardı (48). Milattan 1000 yıl önce, epilepsiyle ilgili ilk kayıtlarda epilepsinin, şeytanlar, kötülükler, büyü ya da astrolojik etkilere bağlı olarak meydana geldiği belirtilmiştir (46). Bu kavramsal düşüncenin hala epilepsi mesleğiyle veya konu ile bilimsel bağlantısı olmayan kişilerin görüşleri üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (47). Hipokrat'tan itibaren epilepsi doğal fakat nedeni bilinmeyen bir durum olarak incelenmiştir (46). Hughlings Jackson, epilepsiyi anormal serebral deşarjların bir sonucu olarak değerlendirdi. 1800'lü yıllarda bu paradigma, Ferrier ve Todd'un deneyleri ile epilepsinin ilk modern tedavisi (potasyum bromür) sayesinde yön değiştirmiştir (49). O zamandan beri epileptoloji Jackson'ın kavramları ve gelişen tedavi olanakları ile oldukça gelişmiştir (46, 47).

4.2.1. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsinin epidemiyolojisi, dahil edilme kriterleri ve tanısal belirsizlikleri kapsayan metodolojik farklılıklardan dolayı kesin değildir. Epilepsi, erken ve geç yaşlardaki tepe insidansı ile birlikte, herhangi bir yaşta başlayan bir hastalıktır (47). Ekonomik olarak gelişmiş dünyadaki epilepsi insidansının, ateşli konvülzyon ve izole nöbetler hariç, yaklaşık 50/100.000/yıl (40-70/100.000 aralığında) olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan dünyada ise, muhtemelen enfeksiyonlar, toplumsal sorunlar ve ekonomik kısıtlamalar nedeniyle epilepsi iki kat daha sık görülmektedir

(50). Epilepsi prevalansının, remisyonadaki epilepsi (inaktif epilepsi), ateşli konvülziyon ve tek olarak görülen nöbetler hariç, 5-10/1000 olduğu tahmin edilmektedir. Febril nöbetler hariç bir nöbetin yaşam boyu prevalansı % 2-5 civarındadır (50). 600 bini İngiltere’de olmak üzere, dünyada yaklaşık 67 milyon epilepsi hastası bulunduğu düşünülmektedir (51).



Şekil 2. Nöbetlerin sınıflandırılma algoritması (54).

4.2.2. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Epileptik nöbetler ve epilepsinin sınıflandırılması, Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği’nin (ILAE) 1981 yılındaki “*Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması*” ve 1989 yılındaki “*Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması*” başlıklı çalışmalarına dayanmaktadır (52, 53). Nöbetler, nöbet esnasında gözlenen semptomlara göre parsiyel ve jeneralize olarak temelde ikiye ayrılmaktadır. Jeneralize nöbetlerde, korteksin tümünün olaya karışması ile nöbetin başlangıcında bilinç tamamen kaybolmaktadır. Oysa parsiyel nöbetler belirli beyin bölgelerinde başladığı için bilinç tamamen kaybolmaz. Bu nedenle nöbet sınıflandırmasında bilinç durumu temel referans noktasıdır (54).

4.2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Deney hayvanları veya bunlardan elde edilen doku ve hücreler kullanılarak oluşturulan deneysel modeller, insanda görülen patofizyolojik süreçler ve hastalık tablolarını çalışmak için en uygun platformlardır. Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ve diğer özellikleri hakkında akla gelen sorulara cevap aramak ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek için deneysel modeller üzerinde çalışılır. Çünkü normal şartlar altında insan beyinde hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme işlemlerini yapmak, en azından tıbbi etik açıdan mümkün değildir (55). Bununla birlikte bir epilepsi veya nöbet tipi açısından, klinik ve patofizyolojik özelliklerinin tamamının yansıtıldığı bir modelin kurgulanması mümkün görünmemektedir. Yinede ideal bir epilepsi modeli için temel bazı koşul ve özelliklerin bulunması gerekmektedir (56). İdeal bir epilepsi modelinde, spontan olarak tekrarlayan nöbetler olmalı ve bu nöbetler insan epilepsisindekine benzemeli; EEG'nin biçimi, ilgili epilepsi çeşidindekine benzemeli; nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini test etmeye yetecek ölçüde olmalı; antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalı; antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır (55, 56).

4.2.3.1. Basit Parsiyel Nöbetlerin Akut Modelleri

İnsanda travma veya hematoma sonucu gelişen epileptik deşarjları yansıtmaktadır. Topikal olarak uygulanan penisilin, bikukulin, pikrotoksin ve striknin gibi konvulsan ajanlarla oluşturulmaktadır. Ayrıca elektrik uyarını, GABA kesilmesi, neokorteks ve hipokampus dilimleri kullanılarak da gerçekleştirilmektedir (55, 57, 58).

4.2.3.2. Basit Parsiyel Nöbetlerin Kronik Modelleri

Alüminyum, kobalt ve demir gibi metallerin beyne lokal uygulanmasıyla başlatılmaktadır. Deney hayvanlarının beyinin belirli bir bölgesi soğutulmakta bu model oluşturulabilmektedir (55).

4.2.3.3. Kompleks Parsiyel Nöbet Modelleri

Kompleks parsiyel nöbetler genellikle limbik lob ve limbik sistemin diğer kısımlarıyla bağlantılıdır. Kainik asit, tetanus toksini ve subkonvulsan dozlarda

kimyasallar veya elektrik stimölasyonu ile tetiklenen tutuşma modeller bu grup içerisinde yer almaktadır (55).

4.2.3.4. Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet Modelleri

Genetik hayvan modelleri, maksimal elektroşok modeli ve sistemik konvulsanlarla oluşturulan modeller bu grup içerisinde yer almaktadır (55).

4.2.4. Epilepsi ve Ağrının İlişkisi

Epilepsi ve migren gibi kronik ağrıya ilişkin sorunların, popülasyonda diğer sinir sistemi hastalık veya bozuklukları ile karşılaştırıldığında yüksek prevalansa sahip olmalarından dolayı, aynı bireylerde her iki sorunun komorbiditesinin yüksek olması da beklenen bir durumdur. Yapılan çalışmalarda, migrenli kişiler arasında epilepsinin frekansı (% 1-17) genel popülasyondakinden (% 0.5-1) daha yüksek iken, aynen epilepsi hastaları arasında da migrenin prevalansı sağlıklı bireylerde bildirilenden daha yüksek (% 8-15) bulunmuştur (19, 24). Migren ve epilepsi klinik, patofizyoloji, teröpatik örtüşme ile birlikte, değişmiş beyin fonksiyonlarının geçici paroksizmal episodlarıyla karakterize durumlardır (19, 21, 59). Aynı kişilerde migren ve epilepsinin bazen birlikte görülmesi üç şekilde yorumlanmaktadır. İlk olarak migren ve epilepsinin her ikisi de genel popülasyonda nispeten oldukça yaygındır. Bu nedenle aynı kişilerde birlikte görülmeleri doğaldır. İkinci olarak migren ve epilepsi aynı patofizyolojik veya genetik temelleri paylaşabilir. Son olarak da bu iki koşul belirli bireylerde, biri diğerine yol açacak şekilde sebeple ilişkili olabilir (22, 60). Epilepsi ve baş ağrısının zamansal varlığıyla ilgili olarak her ikisi arasında 4 bağlantı tanımlanmıştır: 1. Pre-iktal baş ağrısı 2. Bir epileptik olayın gerçekleşmesiyle bağlantılı baş ağrısı, 3. Post-iktal baş ağrısı ve 4. İnter-iktal baş ağrısı (23).

Nadiren olsa da, iktal ağrı bir epileptik nöbetin başlangıç semptomu olabilir. Bu durum lateralize, periferik, abdominal ve sefalik olarak ayırt edilebilir (61, 62). Beyinde ağrının çoklu bölgelerde temsil edilmesinde olduğu gibi, epileptik aktivite de farklı bölgelerde meydana gelirken çoğu durumda paryetal lob sefalik iktal ağrıyla bağlantılı görünmektedir (63). Migrenöz özellikte veya bu özellikte olmayan, EEG paroksizmlerinin eşlik ettiği bir baş ağrısı durumunu, diğer epileptik fenomenler takip etmez. Bu durum diğer epileptik belirtilerin takip etmediği “saf epileptik baş ağrısıdır” (23). Diğer epileptik bulgularla birlikte gelişen, migrenöz özellik taşıyan veya

taşımayan, EEG paroksizmlerinin eşlik ettiği baş ağrısı farklı klinik çalışmalarda da bildirilmiştir (64-66).

Nöbetler ve baş ağrısı birkaç farklı patofizyolojik mekanizmayı paylaşmaktadırlar. Her iki olgu, altta yatan bazı durumların (tümör, travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, metabolik ve vasküler hastalıklar gibi) semptomları veya primer bir bazukluğun (epilepsi veya migren gibi primer baş ağrısı) ifadesi olabilirler (22). Bu konuda yayımlanmış çalışmaların çoğu, iki hastalığın başlamasının altında yatan temel patolojik mekanizma olarak aşırı neokortikal hücresel uyarılabilirlik hipotezini ileri sürmektedir (27). Bununla birlikte, hipereksitabilitenin epilepside bulunması gibi, migrende hipersenkrenizasyon etkinliği yerine kortikal yayılan depresyon geçişlerinin olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca migrende, yansımali olgu (yayılan depresyon) şeklinde sırasıyla hipoeksitasyon ve hipereksitasyon meydana gelir. Bu nedenle, migren patofizyolojisinin temeli olarak dis-eksitabileden bahsetmek daha doğru olacaktır (28). Kortikal yayılan depresyon migren ve epilepsi arasındaki bağlantı noktası olarak görünmektedir (29, 30). Kortikal yayılan depresyon, geçici yoğun spike aktivitesine neden olan sürekli ve güçlü nöronal depolarizasyonun yavaş yayılan dalgalanmasıyla karakterizedir. Beyin dokusu içerisine ilerledikçe dakikalar sonra sonlanmasına yol açacak nöronal baskılanma tarafından takip edilir. Depolarizasyon fazı, bölgesel serebral kan akımında artış ile ilişkili iken, azalmış nöral aktivite fazı kan akımının azalması ile bağlantılıdır (31). Kortikal yayılan depresyon ve bir epileptik odağın her ikisinde, bu nörofizyolojik olaylar belirli bir eşiğe ulaştığında (nöbet için gerekenden kortikal yayılan depresyon için gereken daha düşüktür) başlangıç ve yayılma tetiklenir. Kortikal olay başladıktan sonra, onun nasıl yayılacağı başlangıç bölgesinin boyutu, hızı, semiyolojisi ve yayılma çeşidine bağlıdır. Ayrıca, kortikal yayılan depresyon ve epileptik nöbetin başlangıcı birbirini kolaylaştırabilir (67). Bu iki olay aynı hedef üzerinde birleşen birden daha fazla yol tarafından tetiklenebilir (30, 68, 69). Kortikal nöronal aktivitedeki bir paroksizmal değişim, migren atağı veya epileptik nöbet sırasında oluşabilir ve epilepside hipereksitasyon meydana gelirken migrende hipoeksitasyon ve hipereksitasyon yansımali olaylar şeklinde sırasıyla meydana gelir (70, 71).

4.3. *Ginkgo biloba*

Ginkgo biloba yaprak özütü, antioksidan etki, trombosit aktive edici faktörün inhibisyonu, membran dinamiğindeki (sinyal iletimi) değişiklikler ve glukokortikoid

sentezinin engellenmesinide kapsayan çeşitli mekanizmalar yoluyla etkisini göstermektedir. *Ginkgo biloba* yaprak özütünün iddia edilen yararlı etkileri bir ya da daha fazla temel etki mekanizmasının kombinasyonu ile gerçekleşebilir. Yapısındaki flavonoid bileşenlerinin kapiler fragiliteye karşı koruyucu olduğu, antioksidan olarak, anti-enflamatuvar olarak, doku yaralanmasına bağlı ödemin azaltılmasında ve serbest radikal uzaklaştırıcısı olarak görev yaptığına inanılmaktadır (72).

4.3.1. *Ginkgo biloba*'nın Tarihi

Ginkgo biloba yaşayan herhangi bir yakın akrabası bulunmayan benzersiz bir ağaçtır. *Ginkgo* ağacı 150 milyon yıl önce mesozoik dönemde saptanan bir türdür (73). Bu nedenle, yaşayan bir fosilin en iyi bilinen örneklerinden birisidir (72). *Ginkgo* ağacı günümüzde Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Arjantin'de yoğun olarak yetiştirilmektedir (74). *Ginkgo* fındığı ilk Çin şifalı bitki kaynaklarından beri doğal ilaç olarak listelerde yer almıştır. Yaprığı 1509'larda tıbbi amaç için önerildiği şekliyle halen çay olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, *ginkgo* yaprağının özütleri, Avrupa ve Amerika'da film kaplı tabletler, oral sıvılar ya da enjekte edilebilir solüsyonlar şeklinde satın alınabilmektedir (72).

4.3.2. *Ginkgo biloba* Yaprak Ekstresinin (EGb 761) Bileşenleri

Ginkgo biloba yaprağının standart ekstraktı, % 22-27 flavon glikositleri, % 5-7 terpen laktonları (% 2.8-3.4 ginkgolid A, B, ve C ve % 2.6-3.2 bilobalid) ve en az 5 mg/kg (5 ppm) ginkgolik asitten oluşmaktadır (75). Alerjik, immunotoksik ve diğer arzu edilmeyen özelliklere sahip alkil fenol ve alkil benzoik asit türevleri özütten tamamen uzaklaştırılmaktadır (76). EGb 761 ve LI 1370 içeren bazı ticari ürünler, biflavonları içermemektedir. *Ginkgo* yaprak özütünün, büyük olasılıkla içerdiği terpen trilaktonları (ginkolidler ve bilobalid) ve flavonoid glikozitlerinin katkılarıyla sergilediği tedavi etkinliğine rağmen, *ginkgo* yaprak özütlerindeki bileşenlerin kalitesi ve miktarı ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır (77).

Almanya'da Dr. Willmar Schwabe farmakolojik firması tarafından üretilen *ginkgo* yapraklarının konsantre ekstraktı EGb 761 olarak standardize edilmiştir. EGb 761'in standart ürün sentezi 27 adımlık bir ekstraksiyon işlemini gerektirmektedir ki, 50 paundluk yaprakla başlanan işlem sonucunda 1 paundluk ekstrak elde edilmektedir (1:50 konsantrasyon). Nihai ürün % 24 flavonoid glikozitleri (kuersetin, kempferol,

isorhamnetin vb. oluşmakta), % 6 terpenoidler (% 3.1 A, B, C, J ginkgolidleri ve % 2.9 bilobalid), % 5-10 organik asitler ve diğer bileşenleri içermektedir (6, 78). EGb 761'in ginkoflavonu, aglikonlar, biflavonoidler, kateşinler, poliprenoller, steroidler ve proteinleri ihtiva etmediği iddia edilmesine rağmen, bağımsız araştırmacılar standart ekstrat bileşiminin varyasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (75, 79). Ayrıca EGb 761 kardiyovasküler hastalıklar için ilaç olarak Tebonin, Tanakan, Rökän ve Kaveri adı altında Avrupa'da pazarlanmaktadır (80). ABD'de, "Nature's Way" şirketi EGb 761'in özel dağıtım haklarına sahiptir ve "Ginkgold" ticari adı altında bir besin takviyesi olarak bu ürünü pazarlamaktadır (81).

4.3.3. EGb 761'in Biyolojik Etkileri

Ginkgo biloba'nın standardize edilmiş yaprak özütü olan EGb 761'in, antioksidan özelliğe sahip olduğu, PAF'ın engellenmesinde rol oynadığı, hücre membranında sinyal iletimine ilişkin değişikliklere neden olduğu ve glukokortikoid sentezini engellediği ifade edilmiştir (1, 3). Bu etkileri sayesinde özellikle serebral performans bozuklukları, farklı demans tipleri ve vertigo gibi rahatsızlıkların tedavisinde günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (3, 5). Öğrenme ve hafıza performansına ilişkin etkisi iyi bilinmektedir. *Ginkgo biloba* özütünün, öğrenme ve hafıza süreçleriyle ilgili etkilerinin yanı sıra, insanlarda yaşlanmayı geciktirici etkisi bildirilmiştir. Günlük 240 mg oral EGb 761 dozunun, presenil ve Alzheimer tipi senil primer dejeneratif demans üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (82). *Ginkgo biloba* özütünün, kortikosteroid üretimini azaltabileceği, serebral kan akımını arttırabileceği, glikoz alım ve kullanımını, ATP üretimini, mitokondriyal metabolizmayı ve hücre içi ve hücre dışı iyonik gradyanları arttırabileceği belirtilmiştir (83). Deneysel bir çalışmada, 4-8 hafta boyunca günlük oral olarak 100 mg/kg *Ginkgo biloba* yaprak özütü uygulanan farelerin beslenmeyle ilişkili operant şartlanma sürecinde öğrenme ve hafızalarının arttığı saptanmıştır (84).

4.3.4. EGb 761'in Etki Mekanizmaları

Ginkgo biloba yaprak özütünün eritrosit deformabilitesini arttırmak ve agregasyonunlarını azaltmak suretiyle eritrosit akışkanlığını arttırdığı ve böylece tüm kanın viskozitesini azaltarak kan akımını arttırabildiği ifade edilmiştir (85). *Ginkgo biloba*'nın vasküler etkilerine, nitrik oksit (NO) olduğu bilinen ve kan damarlarındaki

düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olan endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) aracılık etmektedir. NO'nun, kültüre alınmış sıgır endotel hücrelerde prostasiklinlerin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (85, 86). NO süpürücü olarak, *Ginkgo biloba* özütü prostasiklinlerin etkilerini artırabilir. Bununla birlikte, aynı zamanda bir serbest radikal olan NO'nun fazlası zararlı bir faktördür ve çeşitli MSS bozukluklarına neden olabilmektedir (72, 87).

Ginkgo biloba'nın trombosit agregasyonunda, alerjik reaksiyonda, genel enflamasyon yanıtında ve makrofajların diğer proinflamatuvar fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür (88, 89). Bu etkilerden, ginkgolid ve flavonoidlerin birlikte aktiviteleri sorumlu görünmektedir. Astımda, graft reddinde ve toksik şokun neden olduğu immün hastalıklarda platelet agregasyon faktöründe bir artış ortaya çıkar. Ginkgolidlerin platelet agregasyon faktörüne karşı artmış periferik kan akımıyla sonuçlanabilen, çok spesifik ve güçlü antagonistik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (88, 89).

Flavonoid glikosidler ve proantosiyanidler, serbest radikal temizleme aktivitesine sahiptirler. Böylece aterosklerotik süreçlerin önlenmesinde ve oksidatif stresin neden olduğu koşulların iyileştirilmesinde koruyucu bir rol oynayabilmektedirler (90, 91). Süperoksit, hidroksil ve peroksit radikalleri ve NO'nun uzaklaştırılması, sinyal iletimini etkileyebilir (86, 91). Antioksidan ve serbest radikal temizleme özellikleriyle bağlantılı olarak *Ginkgo biloba* özütü nörosensöriyal sistemleri de etkileyebilmektedir (92).

Stres, epinefrin, norepinefrin ve kortikosteronun dolaşım konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır (93). Yapılan deneysel çalışmalarda EGb 761'in sıçanlarda ACTH, kortikosteron, norepinefrin ve epinefrinin plazma konsantrasyonlarında ve hipofizyal portal kan konsantrasyonunda anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (94). EGb 761 aynı zamanda monoamin oksidazı inhibe etmektedir. Monoamin oksidaz, beyinde biyogenik aminleri düzenleyen önemli bir enzimdir. *Ginkgo biloba* özütünün monoamin oksidazı etkilemesiyle serotonin, norepinefrin ve diğer biyogenik aminlerin beyin konsantrasyonları yükselmektedir (95). Ayrıca ginkgolik asitin anksiyolitik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (96).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanlarının Seçim ve Bakımı

Sunulan yüksek lisans tez çalışmasında kullanılan sıçanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Deneylerde toplam olarak 45 adet 8 haftalık erkek Wistar sıçan kullanıldı. Hayvanların deneylerin başlangıcındaki ortalama ağırlıkları 155 ± 14 gr olarak tespit edildi. KTÜ Cerrahi Araştırma Merkezi'nde üretim sonrası erişebildikleri kadar yem ve su imkanıyla, 22 ± 3 °C ortam sıcaklığı ve % 65-70 nem koşullarında, 12/12 saat aydınlık-karanlık döngüsü altında yetiştirilme ve bakımları sağlandı. Deneyler KTÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Hayvanlar deneylerden 7 gün önce araştırma laboratuvarına getirilerek ortama alışmaları sağlandı. Deneylerde Avrupa Birliği Konseyi'nin deney hayvanlarının kullanımına ilişkin direktiflerine (86/609/EEC) uyuldu. Ayrıca deneysel çalışmalar öncesinde KTÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na başvurularak, çalışma kapsamındaki tüm yöntem ve uygulamalara ilişkin etik kurul onayı alındı (Onay kodu: 2014/43).

5.2. Kullanılan Kimyasal ve Uygulanma Şekilleri

Çalışma kapsamında kullanılan pentilentetrazol (PTZ) Sigma'dan (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), EGb 761 Abdi İbrahim İlaç Sanayi'nden (Tebokan Fort Damla, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye) ve karbamazepin Novartis'den (Tegretol % 2 şurup, Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. Tic. A.Ş.) temin edildi.

PTZ: PTZ deneysel epilepsi modeli oluşturmak için kullanılan en yaygın prokonvulsan ajanlardan bir tanesidir. PTZ γ -amino butirik asit A reseptörü (GABA_A) antagonistidir (97). Serum fizyolojik (% 0.9'luk NaCl) içerisinde çözülerek 60 mg/kg tek doz şeklinde intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

EGb 761: Serebral performans bozukluklarının (demans sendromlarında) semptomatik tedavisinde, hafıza zayıflığı, konsantrasyon bozukluğu, ruhsal uyum bozuklukları, kulak çınlaması, baş ağrısı ve baş dönmesinde kullanılan Gingko biloba bitkisinden elde edilen standardize edilmiş kuru yaprak eksresidir. Çalışmada 3 farklı deney grubuna 50, 100 ve 200 mg/kg dozda oral gavaj ile 7 gün boyunca saat 10:00-12:00 aralığında uygulandı.

Karbamazepin: İnsanda primer jeneralize epilepsi veya tonik klonik komponentli sekonder jeneralize epileptik nöbetler ve parsiyel nöbetler için kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Karbamazepin deneylerde 40 mg/kg dozda oral gavaj ile 7 gün boyunca saat 10:00-12:00 aralığında uygulandı.

5.3. Deney Gruplarının Dizaynı

Kontrol grubu (n=7): Kontrol grubuna 7 gün boyunca oral gavaj ile günlük olarak 2 ml/kg hacimde musluk suyu uygulandı.

PTZ grubu (n=7): PTZ grubuna 7 gün boyunca oral gavaj ile günlük olarak 2 ml/kg hacimde musluk suyu uygulandı. Son deney günü (7. gün) 60 mg/kg PTZ intaraperitoneal olarak 1 ml/kg hacimde uygulandı.

50 mg EGb 761 grubu (n=8): 50 mg EGb 761 grubuna 7 gün boyunca oral gavaj ile günlük olarak 50 mg/kg dozunda EGb 761 toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (7. gün) EGb 761'den 1 saat sonra 60 mg/kg PTZ intaraperitoneal olarak 1 ml/kg hacimde uygulandı.

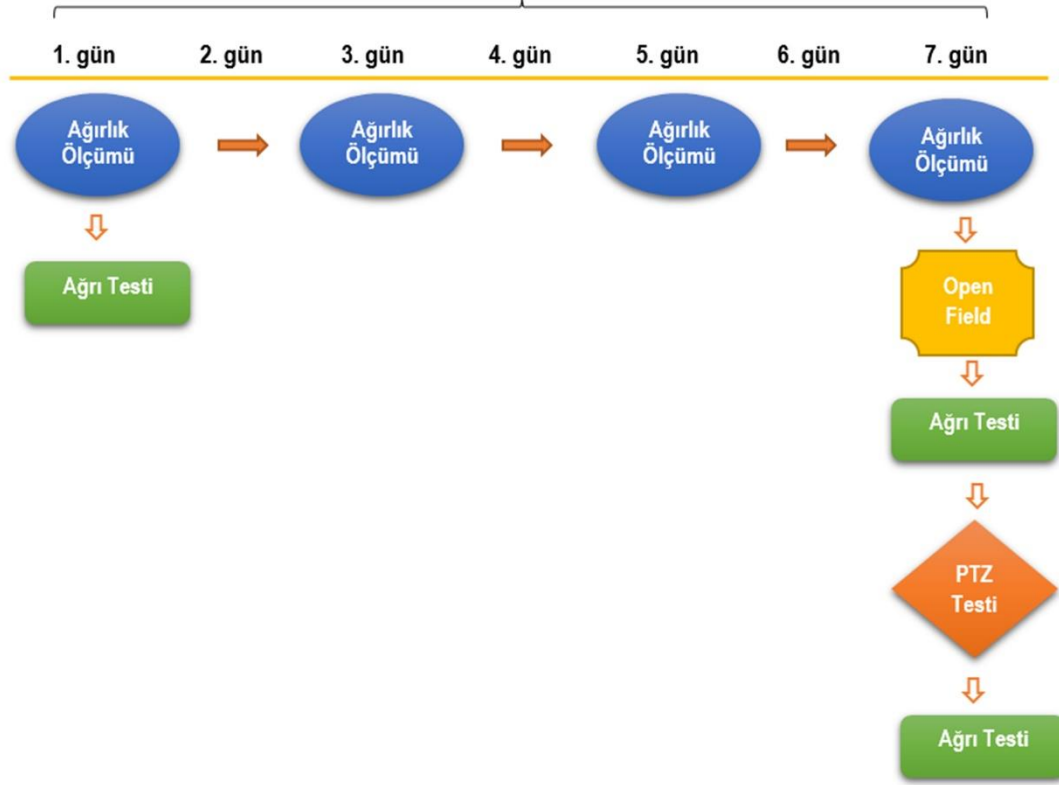
100 mg EGb 761 grubu (n=7): 100 mg EGb 761 grubuna 7 gün boyunca oral gavaj ile günlük olarak 100 mg/kg dozunda EGb 761 toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (7. gün) EGb 761'den 1 saat sonra 60 mg/kg PTZ intaraperitoneal olarak 1 ml/kg hacimde uygulandı.

200 mg EGb 761 grubu (n=8): 200 mg EGb 761 grubuna 7 gün boyunca oral gavaj ile günlük olarak 200 mg/kg dozunda EGb 761 toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (7. gün) EGb 761'den 1 saat sonra 60 mg/kg PTZ intaraperitoneal olarak 1 ml/kg hacimde uygulandı.

40 mg Karbamazepin grubu (n=8): 40 mg Karbamazepin grubuna 7 gün boyunca oral gavaj ile günlük olarak 40 mg/kg dozunda karbamazepin toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (7. gün) karbamazepin'den 1 saat sonra 60 mg/kg PTZ intaraperitoneal olarak 1 ml/kg hacimde uygulandı.

Deney Akış Diyagramı

(EGb 761, karbamazepin veya musluk suyu uygulaması)

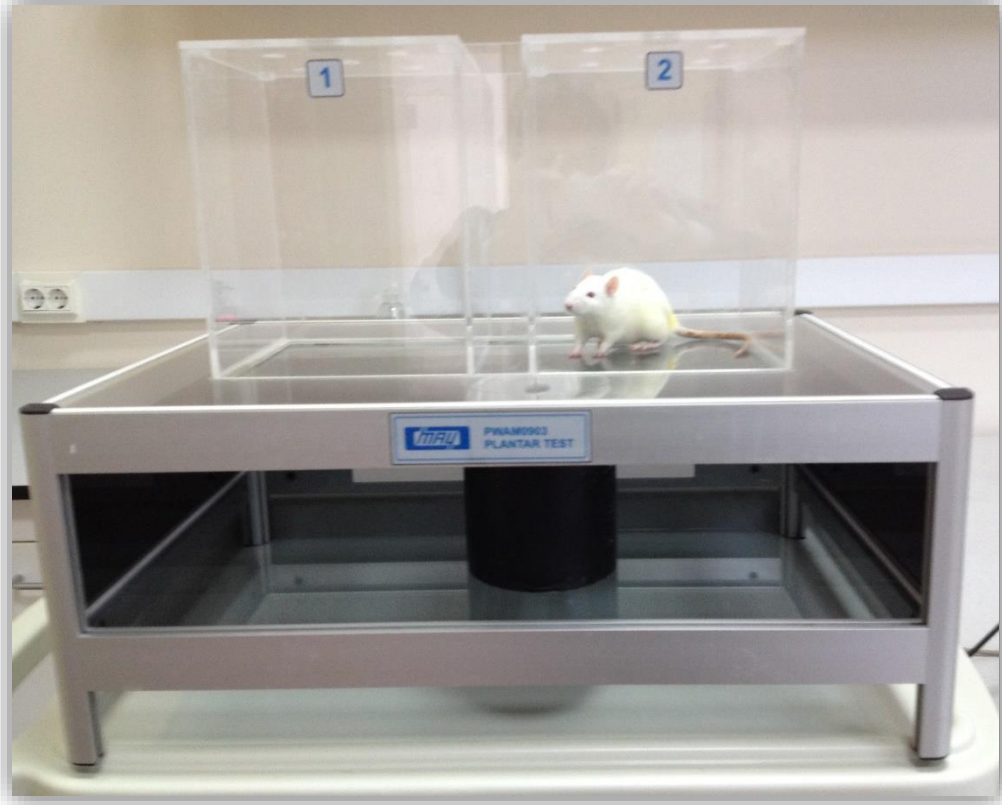


Şekil 3. Tez çalışmalarının gerçekleştirildiği 7 günlük süreçte deney gruplarındaki hayvanlara yapılacak işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı.

5.4. Plantar Analjezimetre Testi

Termal plantar analjezimetre testi deney hayvanlarında ağrı eşiğini belirlemede geçerli ve hassas bir yöntemdir (98). Bu test protokolünde bilinçli (anestezi altında olmayan) deney hayvanlarında deneysel ağrı araştırmaları için etik standartlar kılavuzu dikkate alındı (99). Termal plantar analjezimetre cihazı (Commat Ltd, Ankara) yanları plastik saydam bariyerlerle hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde kapatılmış, hayvanın arka ayak pençelerinin plantar yüzeylerinin ortasına odaklanmak üzere ayarlanabilecek hareketli infrared ışık demeti şeklinde aşağıdan radyan ısı uygulanabilen ve sıçanlar pençelerini çektikleri anda ısı uygulamasını otomatik olarak

sonlandıran ve böylece deney hayvanının ısı uyarana vermiş olduğu cevabın latensi ölçülerek ağrı eşiğinin tespitine yönelik bir termal akut ağrı modelidir (98).



Şekil 4. Termal plantar analjezimetre cihazı.

Testler sabah 09:00-12:00 saatleri arasında, tez önerisi sahibi öğrenci tarafından gerçekleştirildi. Test esnasında ortamın sessizliğine özen gösterildi. Deney hayvanları deney odasına ölçümlerden 15 dakika önce alındı ve deneyler kolonilerin tutulduğu odadan farklı bir ortamda gerçekleştirildi. Sıçanlar termal plantar analjezi metre cihazına bırakılarak deney şartlarına alışmaları sağlandı. Cihazın ısı kaynağı kontrol grubu sıçanların pençelerini yaklaşık 5-6 sn sonra çekecekleri şiddete ayarlandı ve doku zedelenmesini önlemek için “cut-off” süresi 20 sn olarak belirlendi. Bazal ağrı ölçümleri 20 sn olarak kaydedilen hayvanlara ait veriler çalışmaya dahil edilmedi fakat ilaç uygulaması veya nöbet sonrasında kaydedilen cut-off verileri istatistiksel analizde kullanıldı. Sıçanların tablaya bırakıldıkları andan sonra radyan ısı uygulamasına cevaben ekstremitelerini hızla çekmeleri veya yalama gibi ağırlı davranışlarına kadar geçen süre cihaz tarafından otomatik olarak belirlendi. Ölçümler deney protokollerine

kör ve bütün ölçümler için aynı değerlendirici tarafından (tez sahibi lisansüstü öğrenci) gerçekleştirildi. Termal ağrı eşik değerleri her bir sıçanın sağ arka ayakları için 2 dakika ara ile 2 defa ölçülerek bu iki ölçümün ortalama değerleri alındı. Çalışma süresince tüm deney gruplarındaki hayvanlardan, biri ilaçların uygulamasına başlamadan önce, ikincisi 7 günlük ilaç uygulaması sonrasında ve üçüncüsü ise PTZ enjeksiyonundan 30 dk sonra olmak üzere toplam 3 kez termal ağrı eşik değerleri ölçüldü.

5.5. PTZ ile Epileptik Nöbet Oluşturulması

Epileptik nöbet oluşturmak için 60 mg/kg PTZ hayvanlara intraperitoneal olarak tek doz şeklinde enjekte edildi (97). Enjeksiyon anından itibaren sıçanlar davranış laboratuvarında şeffaf pleksiglas kafeslere ayrı ayrı yerleştirildi. Laboratuvara biri yatay diğeri ise düşey düzlemde yerleştirilen 2 ayrı kamera yardımı ile 30 dk süre boyunca sıçanlar bilgisayar aracılığı ile monitörize edildi ve deney sonrasında davranış skorlaması yapmak üzere kaydedildi. Hayvanların 30 dk boyunca sergiledikleri nöbet davranışları modifiye edilmiş Racine skalası kullanılarak skorlandı (100, 101, Tablo). PTZ ile oluşturulan bu akut nöbet modelinde 30 dk boyunca, ilk nöbetin başlangıç latensi, ilk nöbetin şiddeti, miyoklonik nöbet süresi, tonik-klonik nöbet süresi ve mortalite sayısı belirlendi. Nöbetler, sirkadyen ritmin muhtemel etkisini minimize etmek için saat 10:00-14:00 aralığında yapıldı (102).

Tablo. Nöbet skorlamasında kullanılan davranış parametreleri

Nöbet Skoru	Gözlemlenen Davranışlar	Doğrulma Refleksi
0	Nöbet yok	Var
1	Kulak ve yüzde seğirmeler	Var
2	Şahlanma olmaksızın miyoklonik jerkler	Var
3	Şahlanma ile birlikte miyoklonik jerkler	Var
4	Tonik-klonik nöbetle birlikte bir yana devrilme	Yok
5	Jeneralize klonik-tonik nöbetler ve iki yana devrilme	Yok

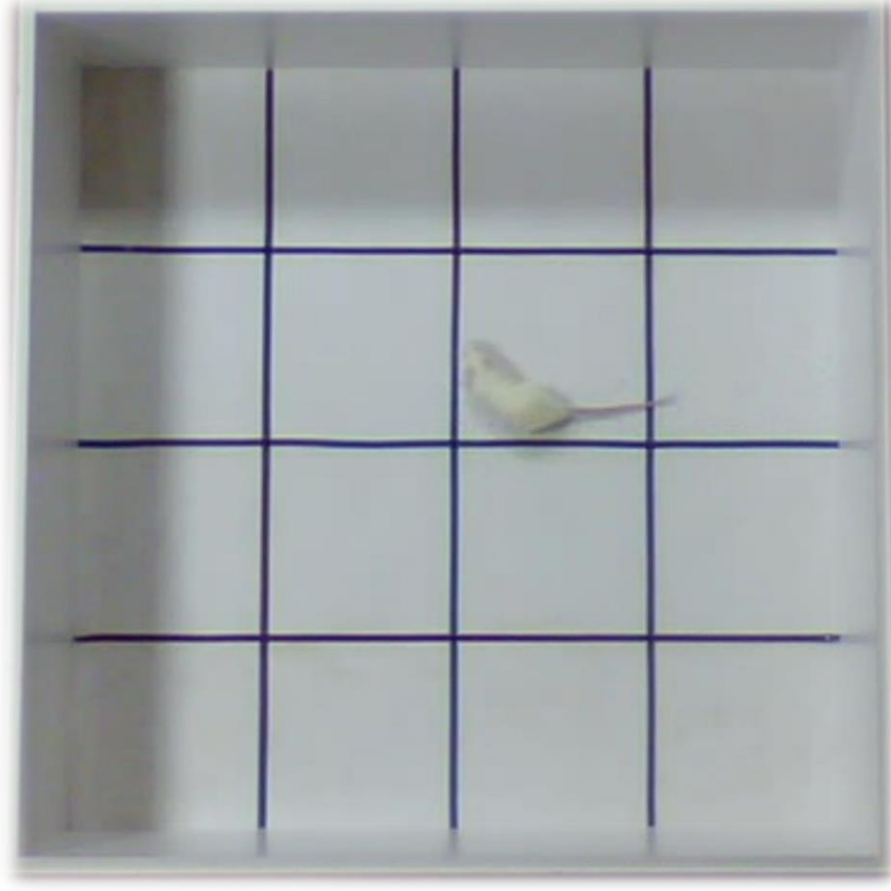


Şekil 5. Nöbet geçiren hayvanların monitörizasyonundan kesitler.

5.6. Open Field Testi (Açık Alan Testi)

Open field (açık alan) testi için kullanılan düzenek, 100x100x30 cm (en x boy x yükseklik) ebatlarında zemini 16 eşit kareye bölünmüş, beyaz renkli üstü açık ahşap malzemeden oluşmaktadır (Şekil 6). Open field testi sıçanların lokomotor aktivitelerini değerlendirmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (103). Sıçanlar test düzeneğe belirli bir köşeden bırakılarak, 5 dakika süreyle gözlemlendi. Test düzeneğinin üzerine yerleştirilen bir kamera yardımıyla hayvanların open field aktiviteleri bilgisayar aracılığı ile monitörize edildi ve deney sonrasında analiz etmek üzere kaydedildi. Hayvanın lokomotor aktivitesini analiz etmek için, deney sonrasında kaydedilen video görüntüleri üzerinden kare değiştirme sayısı, iki ayağının üzerine kalkarak sergilediği

etrafı araştırma davranışı (şahlanma) sayısı ve defekasyon sayısı tespit edildi.



Şekil 6. Open Field Test düzeneği.

5.7. İstatistiksel Yöntem

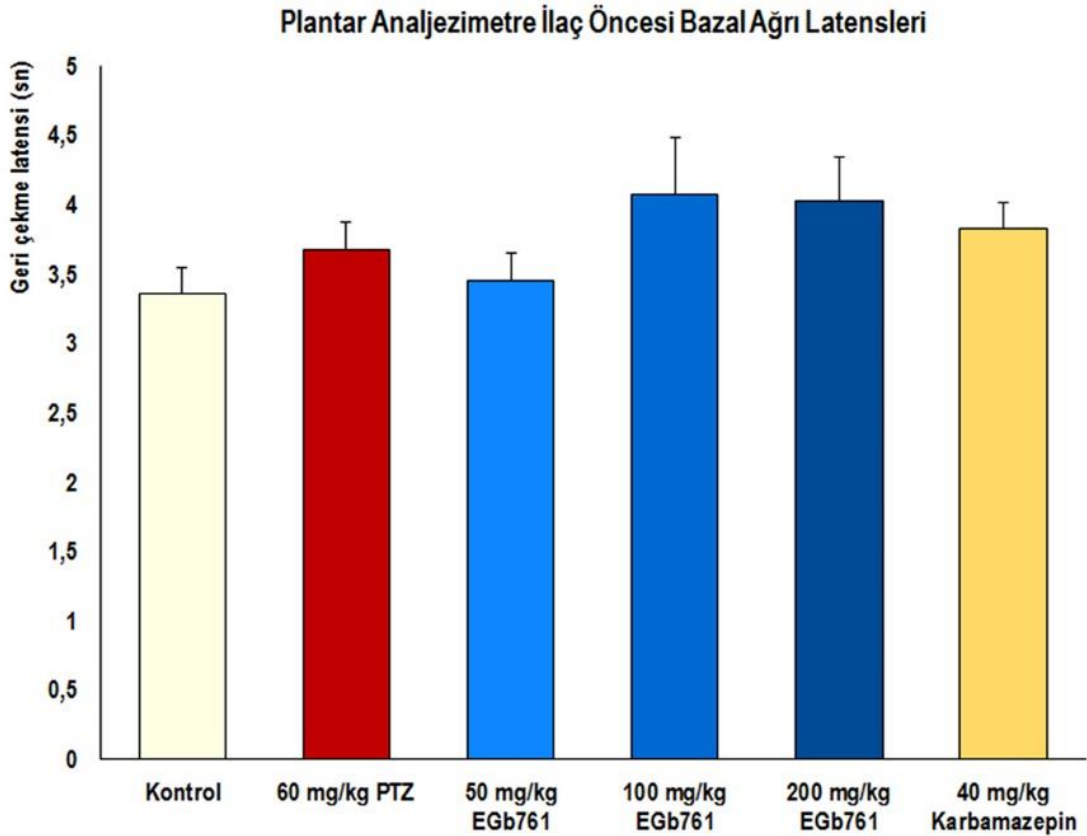
Deneylerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS yazılımı (v16.0 SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadıkları saptandığı için nonparametrik testlerin kullanılmasına karar verildi. Mortalite oranı dışında kalan verilerin analizinde Kruskal- Wallis varyans analizi sonrası Man-Whitney U testi kullanıldı. Mortalite oranı Fisher Exact testi ile analiz edildi. Metin içerisinde ve grafiklerde veriler ortalama $\pm$ ortalama standart hata (SEM) olarak ifade edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Ağrı Latensine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Çalışma kapsamında termal plantar analjezimetre testi kullanılarak ilaç uygulaması öncesi, ilaç uygulaması sonrası ve nöbet sonrası olmak üzere 3 farklı dönemde deney gruplarındaki hayvanların akut ağrı latensleri ölçüldü. Ağrı latensi ölçümünde sağ arka ayak kullanıldı. Her bir hayvanın 2 dakika ara ile 2 kez ölçümü yapılarak bu iki ölçümün ortalaması istatistiksel analizde değerlendirildi.

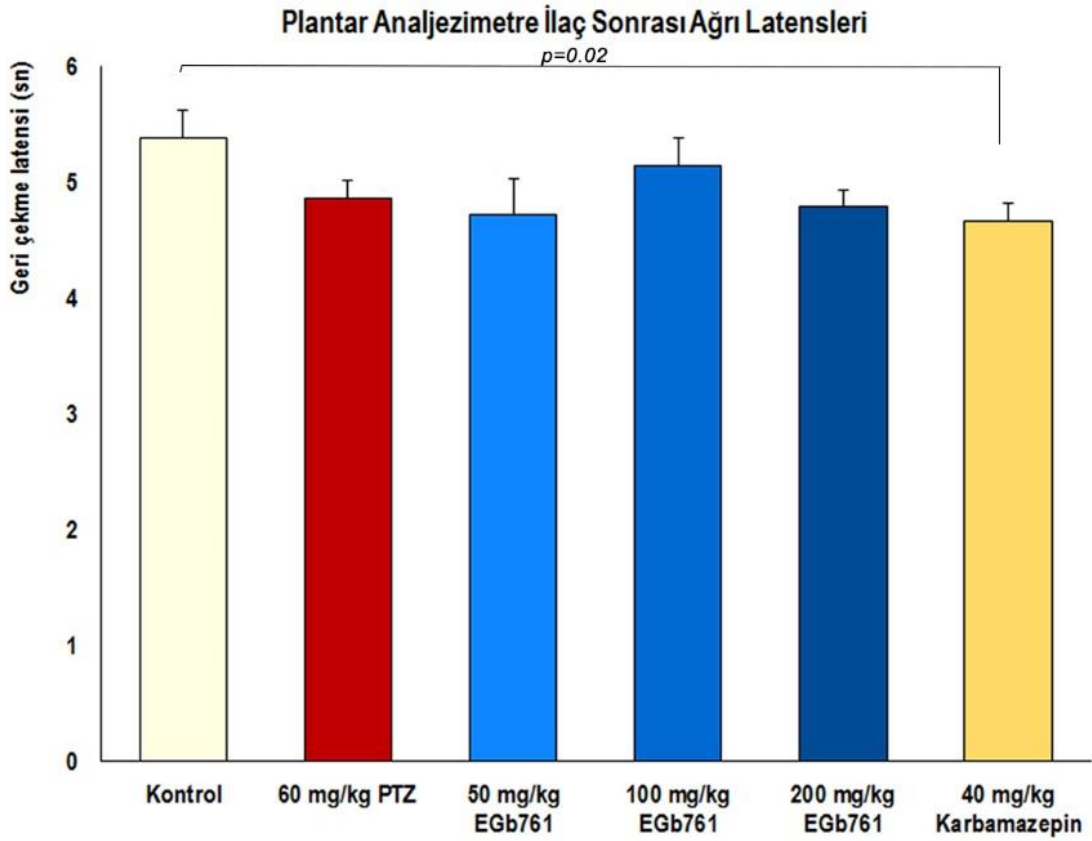
Kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarına ait herhangi bir madde uygulaması yapmadan elde edilen ilaç uygulaması öncesi bazal akut ağrı latensleri sırası ile 3.3 ± 0.18 , 3.6 ± 0.19 , 3.4 ± 0.19 , 4.0 ± 0.41 , 4.03 ± 0.31 ve 3.82 ± 0.19 sn olarak tespit edildi.



7. İlaç uygulaması öncesinde termal plantar analjezimetre ile ölçülen bazal ağrı latensinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

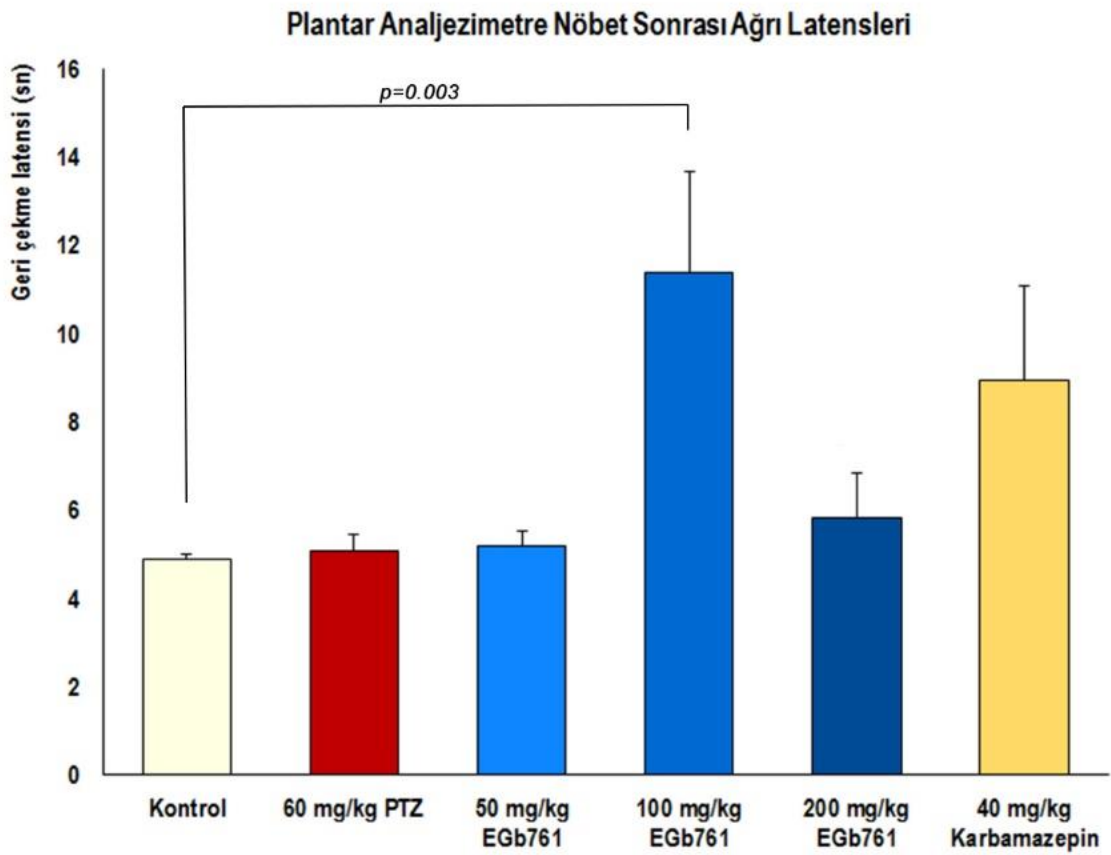
İlaç uygulaması öncesinde deney gruplarından elde edilen akut ağrı latensleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 7).

Kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarına ait 7 gün oral gavaj ile ilaç veya musluk suyu uygulaması sonrası akut ağrı latensleri sırası ile 5.3 ± 0.23 , 4.8 ± 0.15 , 4.7 ± 0.3 , 5.1 ± 0.24 , 4.7 ± 0.14 ve 4.6 ± 0.14 sn olarak bulundu. EGb 761 doz grupları, PTZ ve karbamazepin grubundan elde edilen ilaç uygulaması sonrası akut ağrı latensleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karbamazepin grubunda istatistiksel açıdan anlamlı azalmanın olduğu tespit edildi ($p=0.02$; Şekil 8).



Şekil 8. 7 Günlük ilaç uygulaması sonrasında termal plantar analjezimetre ile ölçülen ağrı latensinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

Kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarının 60 mg/kg PTZ enjeksiyonu (kontrol grubuna PTZ yerine serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı) ile oluşturulan nöbetlerden 30 dk sonra ölçülen akut ağrı latensleri sırası ile 4.8 ± 0.11 , 5 ± 0.37 , 5.1 ± 0.36 , 11.3 ± 2.3 , 5.8 ± 1 ve 8.9 ± 2.1 sn olarak bulundu. EGb 761 doz grupları, PTZ ve karbamazepin grubundan elde edilen PTZ enjeksiyonu ile tetiklenen nöbet sonrası akut ağrı latensleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 100 mg/kg EGb 761 grubunda ağrı eşiğinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0.003$; Şekil 9).



Şekil 9. PTZ ile oluşturulan nöbetler sonrası termal plantar analjezimetre ile ölçülen ağrı latensinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

Karbamazepin grubunda ağrı eşiğinin kontrol grubuna göre arttığı fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Diğer taraftan 200 mg/kg EGb 761 grubunda PTZ sonrası nöbete bağlı mortalitenin yüksekliği nedeni ile nöbet sonrası akut

ağrı eşiği sadece 3 hayvanda ölçülebilmıştır. Bu nedenle 200 mg/kg EGb 761 grubunda PTZ ile oluşturulan nöbet sonrası akut ağrı eşiğini değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır (Şekil 9).

6.2. PTZ Nöbet Verilerine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

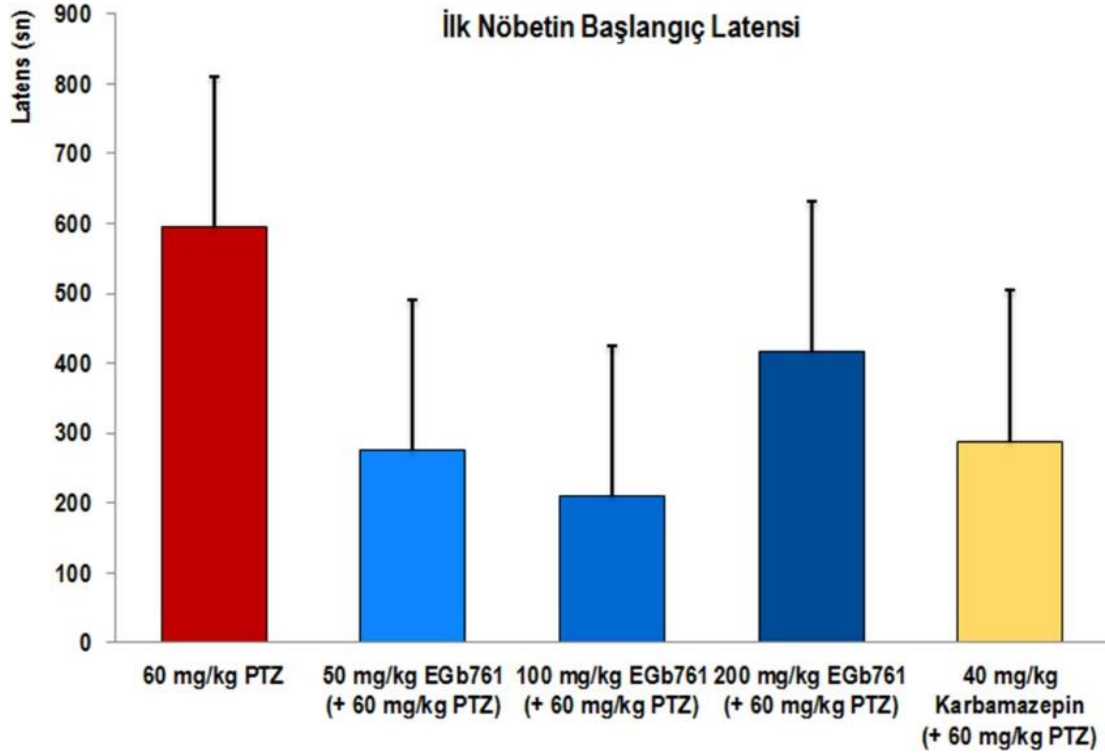
Tez çalışması kapsamında, kontrol grubu dışındaki tüm deney gruplarına ilaç veya musluk suyu uygulamasının 7. gününde son dozdan 60 dk sonra, 60 mg/kg PTZ intraperitoneal yoldan enjekte edilerek akut nöbet modeli oluşturuldu. Hayvanlar PTZ sonrası pleksiglas kafeslere yerleştirilerek iki farklı kamera kullanılarak 30 dk boyunca gözlemlendi ve deney sonrasında analiz edilmek için görüntüler kaydedildi. Deney sırasında hayvanlar izlenerek ve deney sonrasında video görüntülerinden kontrol edilerek nöbet parametreleri kaydedildi. PTZ sonrası hayvanların, ilk nöbet başlangıç latensi, ilk nöbet şiddeti, en yüksek nöbet şiddeti, miyoklonik nöbet süresi, tonik-klonik nöbet süresi ve mortalite oranları hesaplanarak istatistiksel açıdan analiz edildi. Hayvanların mortalite oranı Fisher Exact testi kullanılarak analize tabi tutulurken, ilk nöbetin başlangıç latensi, ilk nöbet şiddeti, en yüksek nöbet şiddeti, miyoklonik nöbet süresi ve tonik-klonik nöbet süresi Kruskal-Wallis varyans analizi sonrası Man-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

6.2.1. İlk Nöbetin Başlangıç Latensine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

İlk nöbetin başlangıç latensi, 60 mg/kg PTZ enjeksiyonu ile ilk nöbet işaretlerinin ortaya çıkması için geçen süre olarak belirlendi. Nöbet geçirmeyen hayvanların ilk nöbet başlangıç latensleri toplam gözlem süresi olan 1800 sn olarak kabul edildi. Kontrol grubuna PTZ enjeksiyonu yapılmadığı için bu gruba ilişkin nöbet parametreleri bulunmamaktadır. Bununla birlikte PTZ enjekte edilen gruplarda bazı hayvanların 30 dk'lık gözlem süresince herhangi bir nöbet geçirmediği saptanmıştır. 60 mg/kg PTZ grubunda 2 sıçan, 50 mg/kg EGb 761 grubunda 1 sıçan ve 40 mg/kg karbamazepin grubunda 1 sıçan olmak üzere toplam 4 sıçanda PTZ enjeksiyonu sonrasında 30 dk'lık gözlem süresi boyunca nöbet saptanmadı.

60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında ilk nöbet başlangıç latensinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri sırasıyla 594 ± 313 , 274 ± 217 , 209 ± 99 , 416 ± 238 ve 288 ± 216 sn olarak

belirlendi. Özellikle 100 mg/kg EGb 761 uygulanan grupta ilk nöbet başlangıç latensinin kontrole göre azalmış olduğu, dolayısı ile 100 mg/kg EGb 761 uygulanan sıçanların daha erken nöbet geçirmeye başladıkları fakat bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı (Şekil 10).



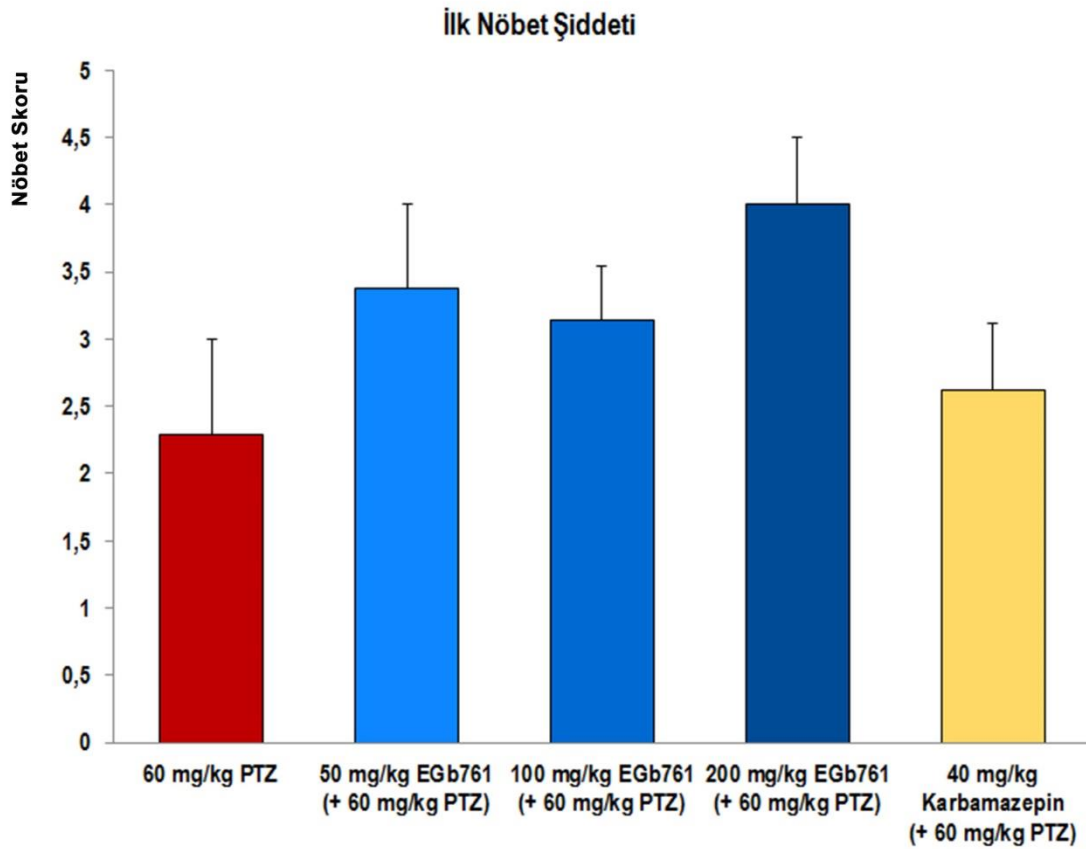
Şekil 10. Deney gruplarında gerçekleşen ilk nöbetin başlangıç latens değerleri ortalama ($\pm$ SEM).

6.2.2. İlk Nöbet Şiddetine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

İlk nöbet şiddeti, deney gruplarına 60 mg/kg PTZ enjeksiyonu sonrası ilk olarak ortaya çıkan nöbetin modifiye edilmiş Racine skalasına göre skorlanması ile belirlendi (Tablo). PTZ sonrası 30 dk'lık gözlemsüresince herhangi bir nöbet geçirmeyen sıçanların ilk nöbet şiddeti "0" olarak skorlandı. 60 mg/kg PTZ grubunda 2 sıçan, 50 mg/kg EGb 761 grubunda 1 sıçan ve 40 mg/kg karbamazepin grubunda ise 1 sıçanın ilk nöbet şiddeti "0" olarak skorlandı. Diğer taraftan 60 mg/kg PTZ grubunda 1, 50 mg/kg EGb 761 grubunda 3, 100 mg/kg EGb 761 grubunda 1, 200 mg/kg EGb 761 grubunda 5

ve 40 mg/kg karbamazepin grubunda ise 1 sıçanın en yüksek nöbet şiddeti “5” olarak skorlandı.

60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında ilk nöbet şiddetinin ortalama($\pm$ SEM) değerleri sırasıyla 2.2 ± 0.7 , 3.3 ± 0.6 , 3.1 ± 0.4 , 4 ± 0.5 ve 2.6 ± 0.4 olarak belirlendi. İlk nöbet şiddeti EGb 761 uygulanan deney gruplarında kontrol grubuna göre bir miktar artmış olsada bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 11).



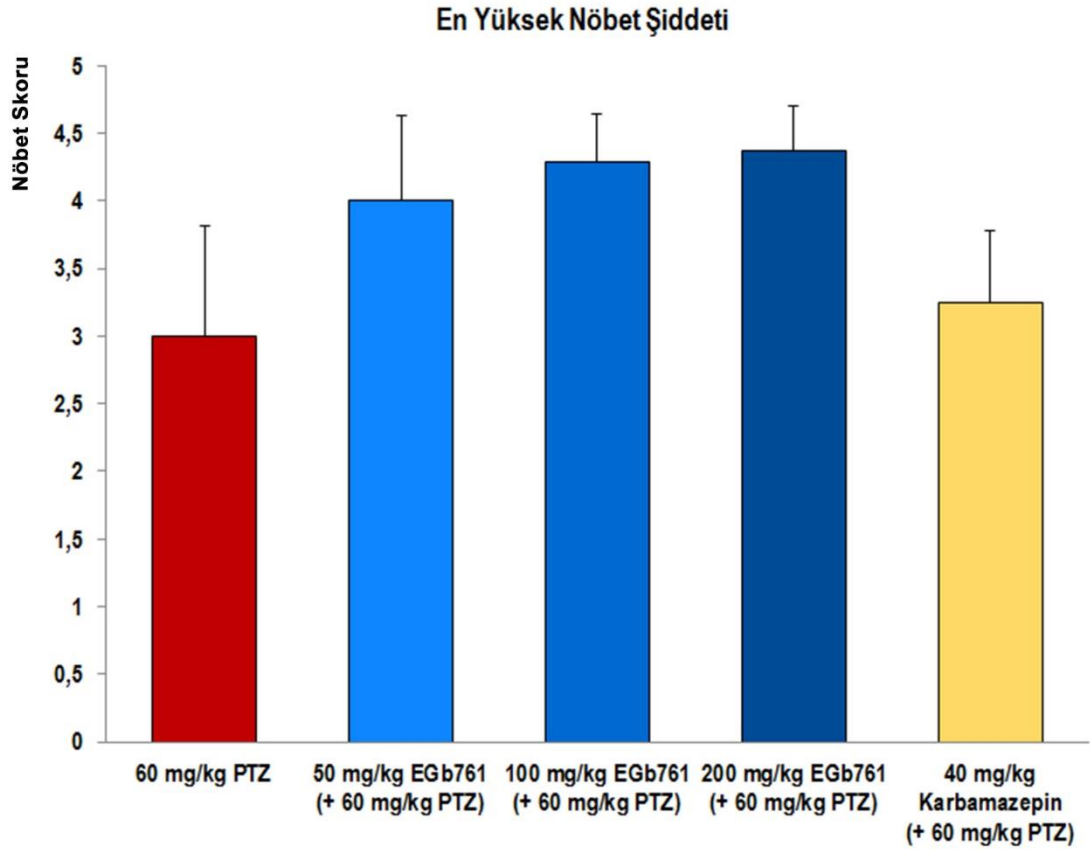
Şekil 11. Deney gruplarından elde edilen ilk nöbet şiddetinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

6.2.3. En Yüksek Nöbet Şiddetine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

En yüksek nöbet şiddeti, deney gruplarına 60 mg/kg PTZ enjeksiyonu sonrası 30 dk'lık gözlem süresince ortaya çıkan en şiddetli nöbetin modifiye edilmiş Racine

skalasına göre skorlanması ile belirlendi (Tablo). 60 mg/kg PTZ grubunda 2, 50 mg/kg EGb 761 grubunda 5, 100 mg/kg EGb 761 grubunda 4, 200 mg/kg EGb 761 grubunda 5 ve 40 mg/kg karbamazepin grubunda ise 1 sıçanın en yüksek nöbet şiddeti “5” olarak skorlandı.

60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında en yüksek nöbet şiddetinin ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 3 ± 0.8 , 4 ± 0.6 , 4.2 ± 0.3 , 4.3 ± 0.3 ve 3.2 ± 0.5 olarak belirlendi. En yüksek nöbet şiddeti EGb 761 uygulanan deney gruplarında kontrol grubuna göre bir miktar artmış olsada bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 12).

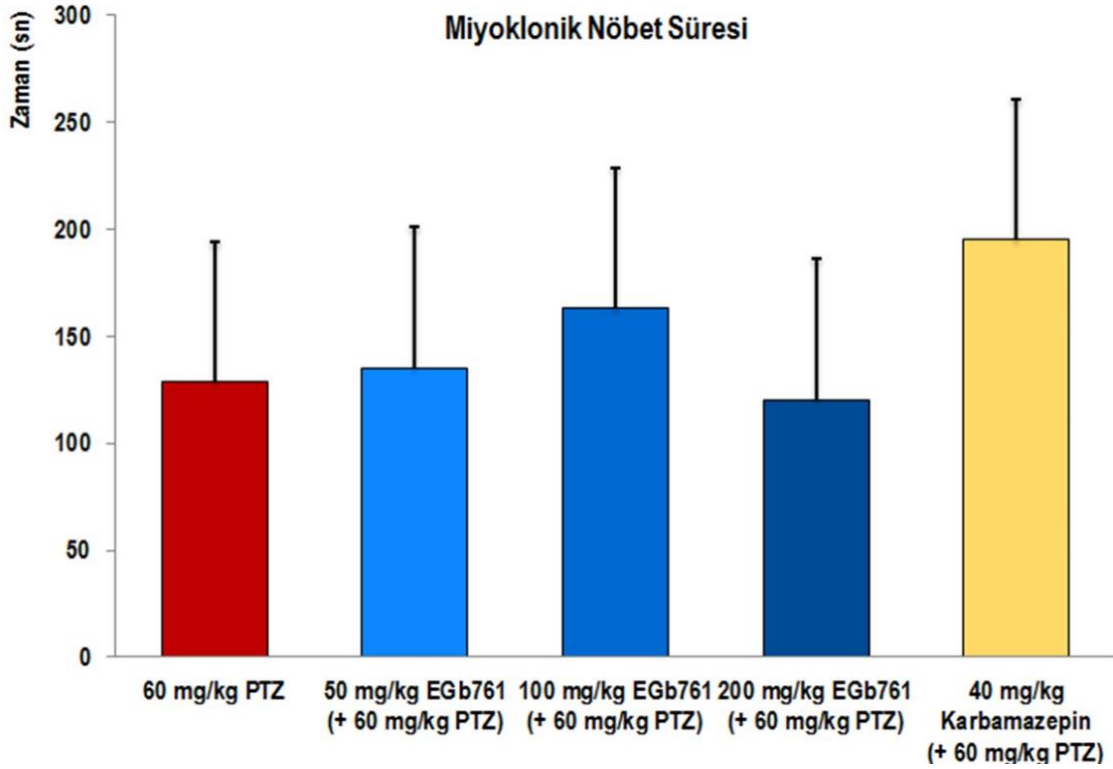


Şekil 12. Deney gruplarından elde edilen en yüksek nöbet şiddetinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

6.2.4. Miyoklonik Nöbet Süresine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Miyoklonik nöbet süresi, deney gruplarına 60 mg/kg PTZ enjeksiyonu sonrası 30 dk'lık gözlem süresince ortaya çıkan, modifiye edilmiş Racine skalasına göre “2” ve “3” düzeyindeki “şahlanma olmaksızın miyoklonik jerkler” ve “şahlanma ile birlikte miyoklonik jerklerin” toplam süreleri üzerinden hesaplandı (Tablo).

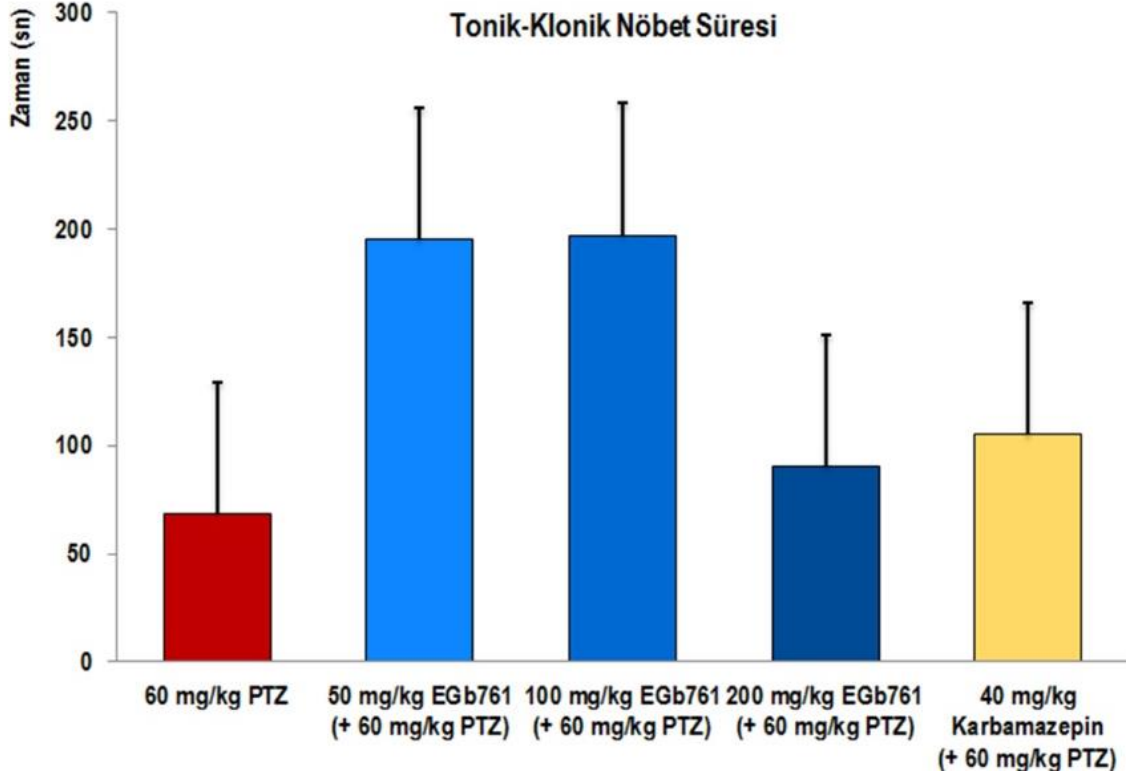
60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında 30 dk'lık gözlem süresince belirlenen miyoklonik nöbet sürelerinin ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 128 $\pm$ 62, 135 $\pm$ 51, 162 $\pm$ 51, 120 $\pm$ 54 ve 195 $\pm$ 65 sn olarak saptandı. Miyoklonik nöbet süresi açısından kontrol grubu ile diğer deney grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark tespit edilmedi (Şekil 13).



Şekil 13. Deney gruplarından elde edilen miyoklonik nöbet sürelerinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

6.2.5. Tonik-Klonik Nöbet Süresine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Tonik-klonik nöbet süresi, deney gruplarına 60 mg/kg PTZ enjeksiyonu sonrası 30 dk'lık gözlem süresince ortaya çıkan, modifiye edilmiş Racine skalasına göre “4” ve “5” düzeyindeki “tonik-klonik nöbetle birlikte bir yana devrilme” ve “jeneralize klonik-tonik nöbetler ve iki yana devrilmelerin” toplam süreleri üzerinden hesaplandı (Tablo).



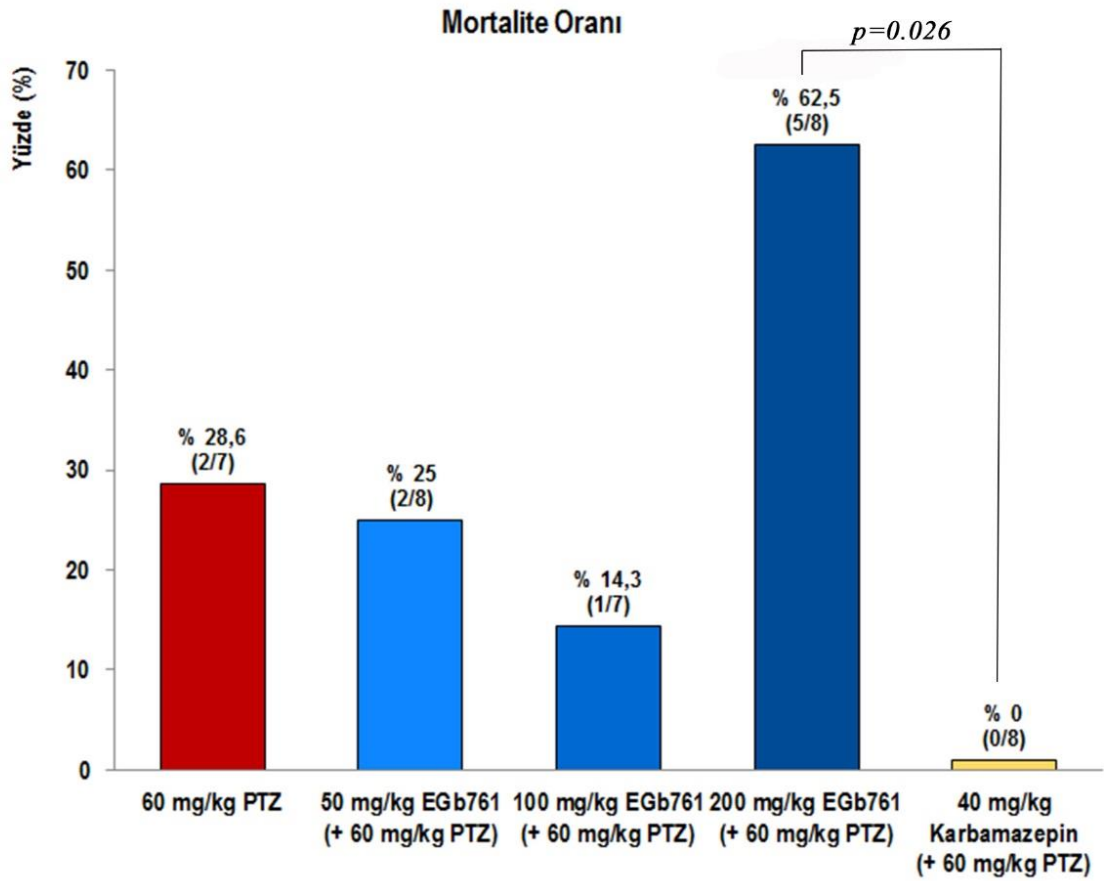
Şekil 14. Deney gruplarından elde edilen tonik-klonik nöbet sürelerinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında 30 dk'lık gözlem süresince belirlenen tonik-klonik nöbet sürelerinin ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 68 $\pm$ 33, 195 $\pm$ 74, 197 $\pm$ 61, 90 $\pm$ 35 ve 105 $\pm$ 60 sn olarak bulundu (Şekil 14). Tonik-klonik nöbet süresi açısından kontrol grubu ile diğer deney grupları karşılaştırıldığında 50 mg/kg EGb 761 ve 100 mg/kg EGb 761 gruplarında bir artışın olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. 50 ve 100 mg/kg EGb 761 gruplarında görülen fakat anlamlı düzeyde olmayan artışın 200 mg/kg EGb 761 grubunda olmamasının en önemli nedeni, bu deney grubunda

toplam 8 sıçandan 5 tanesinin geçirdiği nöbetlere bağlı olarak ölmesi ve bu nedenle tonik-klonik nöbet süresinin 5 hayvanın ölüm öncesi değerleri ve kalan 3 sıçanın 30 dk'lık deney süresince sergilediği nöbetlere bağlı olarak belirlenmesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 15).

6.2.6. Mortalite Oranına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Mortalite oranı, deney gruplarına 60 mg/kg PTZ enjeksiyonu sonrası 30 dk'lık gözlem süresince geçirdiği nöbete bağlı olarak ölen sıçanların sayısı üzerinden belirlendi. 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında 30 dk'lık gözlem süresince ölen/gruptaki toplam sıçan sayıları sırasıyla 2/7, 2/8, 1/7, 5/8 ve 0/8 olarak bulundu (Şekil 15).



Şekil 15. Deney gruplarındaki mortalite oranları ve her gruptaki toplam sıçan sayısına göre ölen sıçan sayısı gösterilmektedir.

Mortalite oranı Fisher Exact testi kullanılarak analiz edildi. Test sonucuna göre 200 mg/kg EGb 761 grubunda mortalite oranının 40 mg/kg karbamazepin grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu saptandı ($P=0.026$).

6.3. Open Field Verilerine EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Deneylerde 7 gün boyunca sıçanlara oral gavaj ile uygulanan EGb 761 dozları ve karbamazepinin lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için open field testi kullanıldı. Locomotor etkinliği incelemek için sıçanlar open field düzeneğine belirlenen bir köşeden bırakıldıktan sonra 5 dk'lık deney süresince sıçanların test düzeneği üzerindeki bölünmüş 16 kareler üzerindeki kare geçiş sayısı, araştırmacı hareket olarak arka ayakları üzerine doğrularak sergiledikleri şahlanma sayıları belirlendi. Ayrıca deney süresince gerçekleşen defekasyon sayıları saptanarak, artmış defekasyon sayısı anksiyete bulgusu olarak kabul edildi.

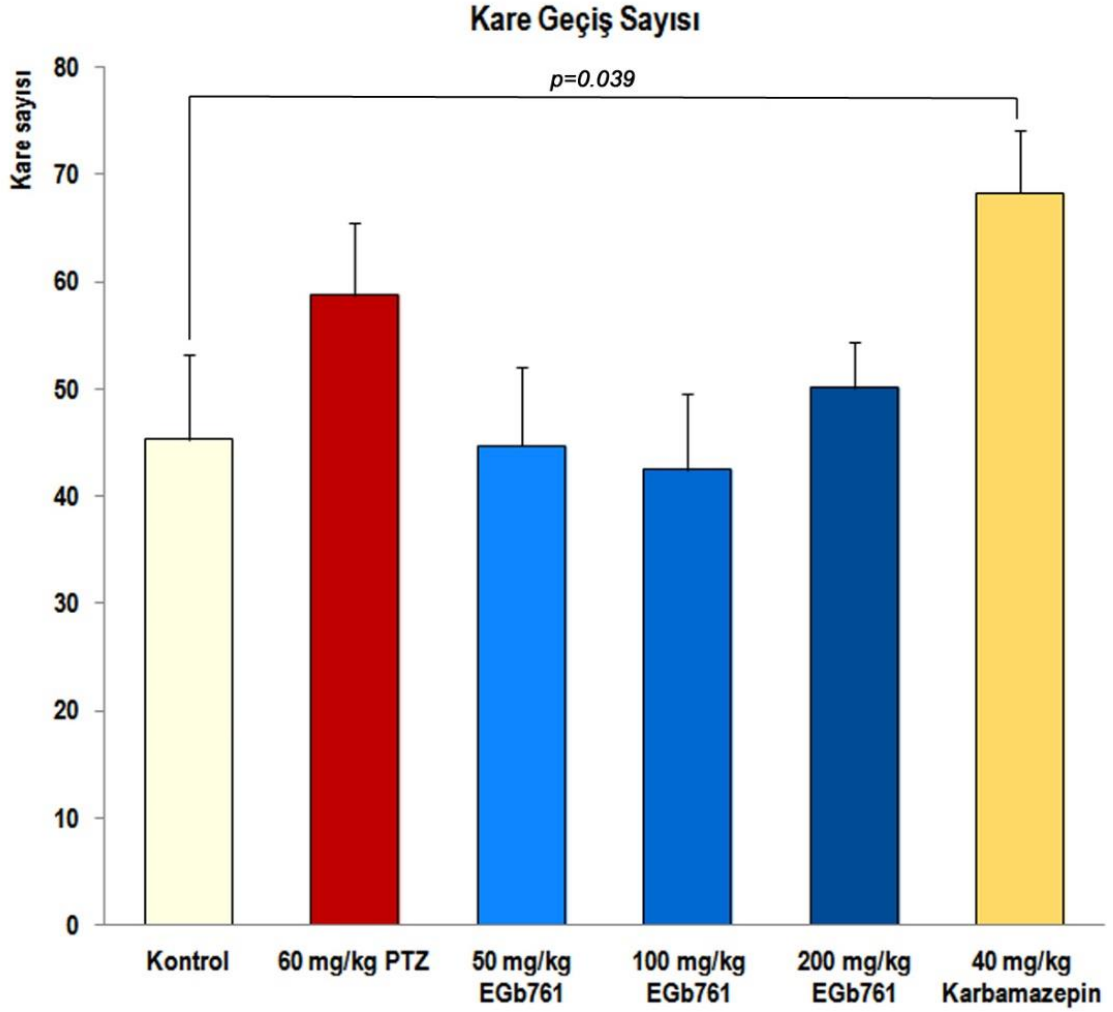
6.3.1. Kare Geçiş Sayısına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Kare geçiş sayısı, sıçanın open field test düzeneğine bırakıldıktan sonra 5 dk'lık deney süresince 4 ayağı ile bir kareden diğer kareye geçiş sayısı üzerinden hesaplandı. Deney gruplarına oral gavaj ile ilaç veya musluk suyu uygulamasının 7. gününde son doz uygulandıktan 45 dk sonra sıçanlar 5 dk süre ile test düzeneğine yerleştirilerek kare geçiş sayıları belirlendi. Kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarındaki kare geçiş sayılarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 45 ± 8 , 58 ± 6 , 44 ± 7 , 42 ± 7 , 50 ± 4 ve 68 ± 5 sn olarak saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 7 gün boyunca 40 mg/kg karbamazepin uygulanan sıçanlarda kare geçişinin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p=0.039$; Şekil 16).

6.3.2. Şahlanma Sayısına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Şahlanma sayısı, sıçanın open field test düzeneğine bırakıldıktan sonra 5 dk'lık deney süresince arka ayakları üzerinde ön iki ayağını yerden kesecek şekilde gerçekleştirdiği araştırmacı davranış sayısı üzerinden hesaplandı. Deney gruplarına oral gavaj ile ilaç veya musluk suyu uygulamasının 7. gününde son doz uygulandıktan 45 dk sonra sıçanlar 5 dk süre ile test düzeneğine yerleştirilerek şahlanma sayıları belirlendi. Kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarındaki şahlanma sayılarının ortalama $\pm$ SEM

değerleri sırasıyla 21 ± 4 , 31 ± 4 , 16 ± 2 , 18 ± 3 , 24 ± 3 ve 22 ± 2 olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diğer deney gruplarında şahlanma sayısında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 17).

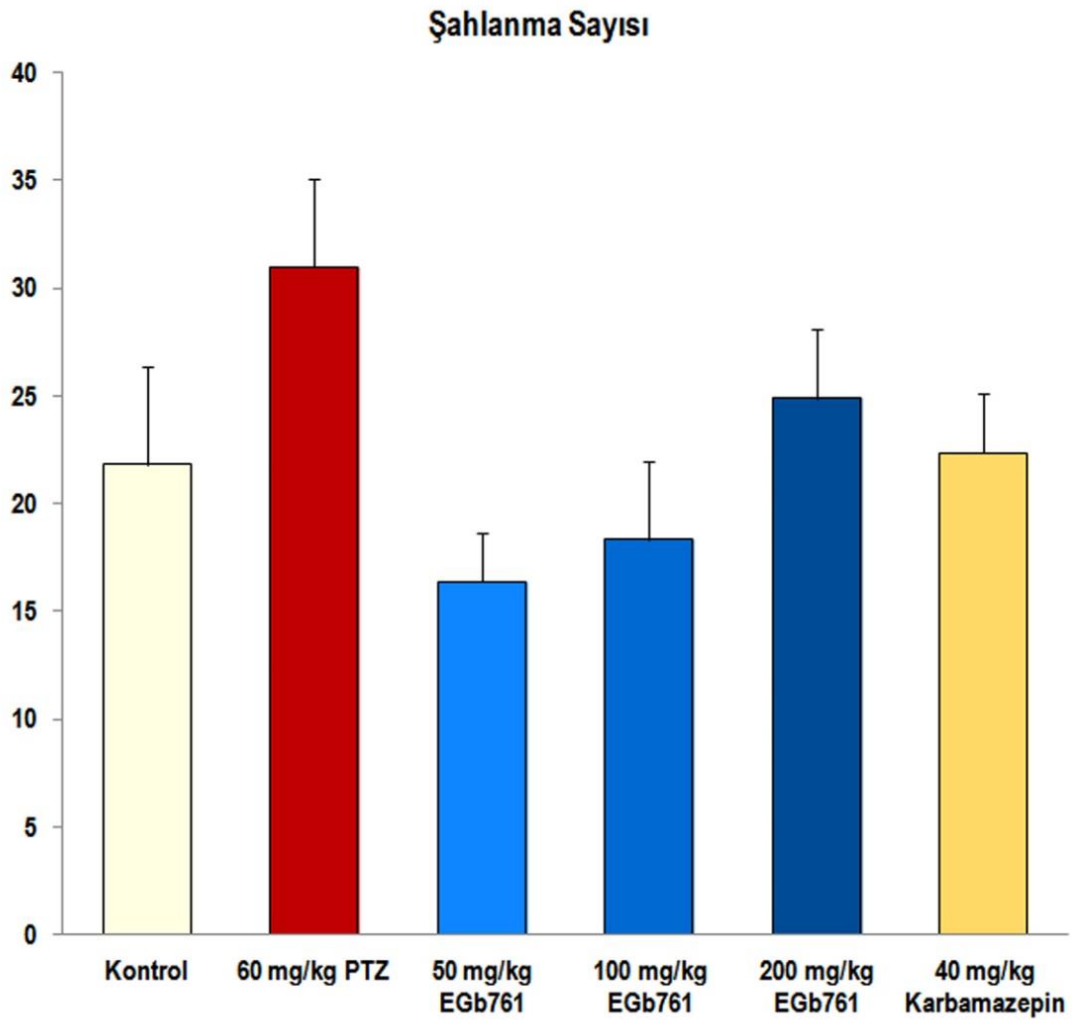


Şekil 16. Open field testinde deney gruplarından elde edilen kare geçiş sayısının ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

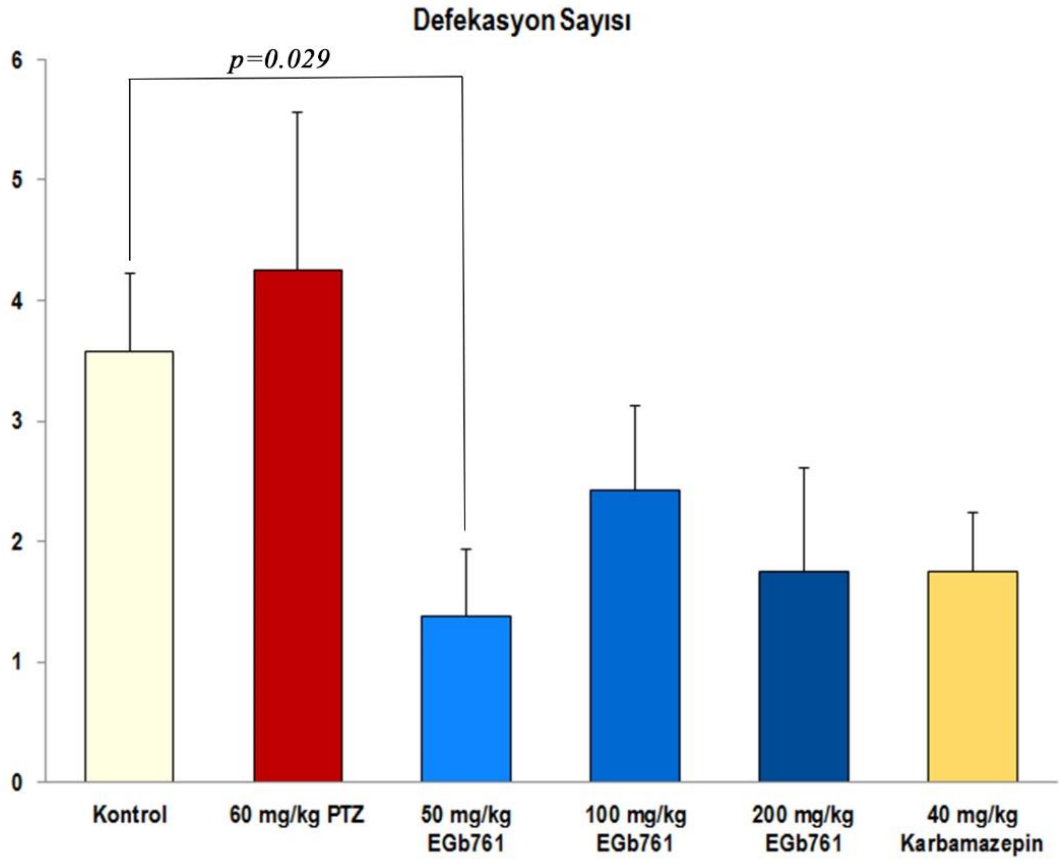
6.3.3. Defekasyon Sayısına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Defekasyon sayısı, sıçanın open field test düzeneğine bırakıldıktan sonra 5 dk'lık deney süresince sergilediği defekasyon davranışı üzerinden belirlendi. Deney gruplarına oral gavaj ile ilaç veya musluk suyu uygulamasının 7. gününde son doz uygulandıktan

45 dk sonra sıçanlar 5 dk süre ile test düzeneğine yerleştirilerek defekasyon sayıları belirlendi. Artmış defekasyon sayısı anksiyete bulgusu olarak kabul edildi. Kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarındaki defekasyon sayılarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 3.5 ± 0.6 , 4.2 ± 1.3 , 1.3 ± 0.5 , 2.4 ± 0.7 , 1.7 ± 0.8 ve 1.7 ± 0.4 olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 50 mg/kg EGb 761 uygulanan sıçanlarda defekasyon sayısının anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0.029$; Şekil 18).



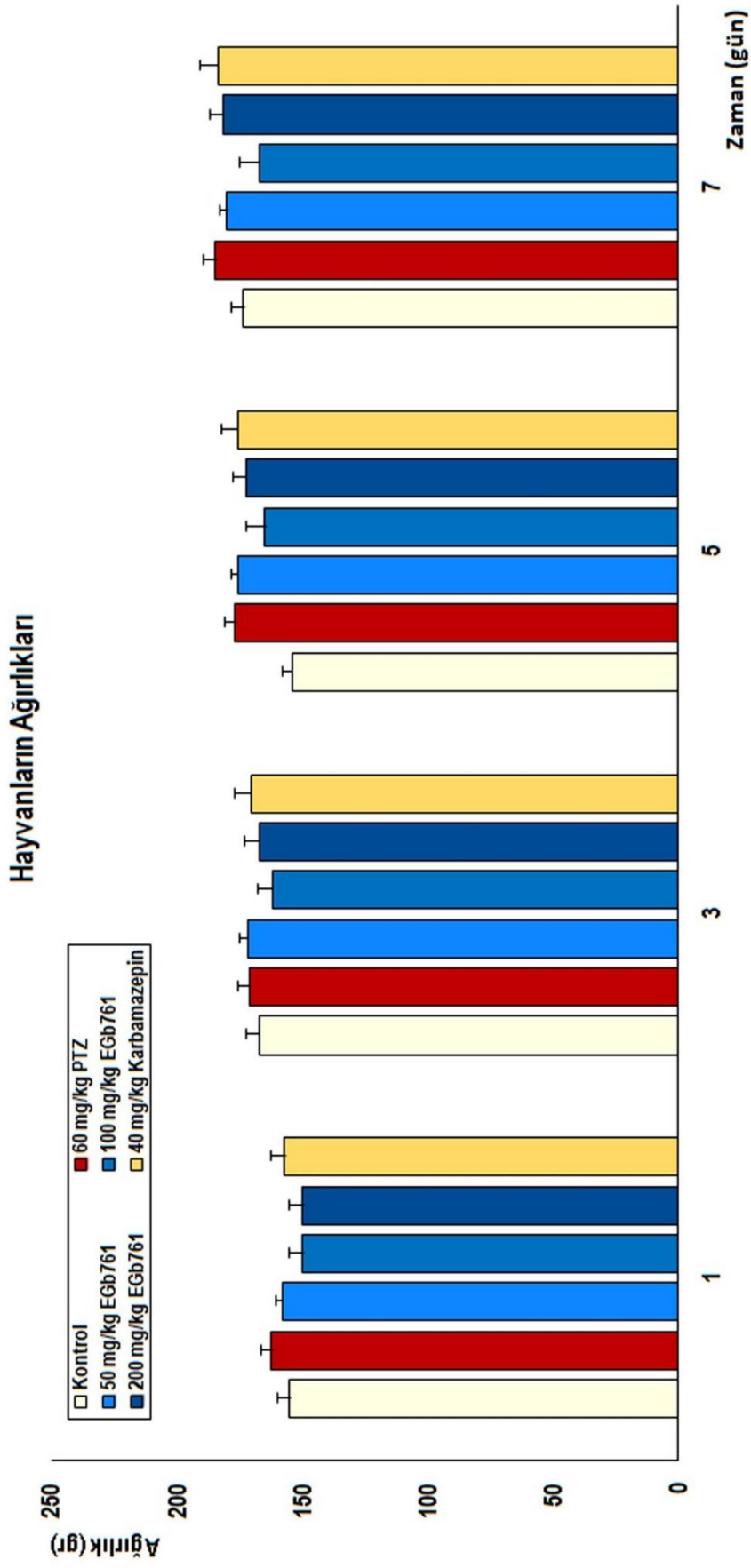
Şekil 17. Open field testinde deney gruplarından elde edilen şahlanma sayısının ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.



Şekil 18. Open field testinde deney gruplarından elde edilen defekasyon sayısının ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

6.4. Hayvanların Vücut Ağırlığına EGb 761 Dozları ve Karbamazepinin Etkileri

Çalışma süresince hayvanların ağırlıkları ilaç uygulamasının 1., 3., 5. ve 7. günlerinde ilaç veya musluk suyu uygulamasından hemen önce tartıldı. İlaç uygulamasının 1. gününde kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarındaki hayvan ağırlıklarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 155 $\pm$ 5, 162 $\pm$ 4, 157 $\pm$ 3, 149 $\pm$ 6, 149 $\pm$ 5 ve 156 $\pm$ 6 g olarak saptandı (Şekil 19). İlaç uygulamasının 3. gününde kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarındaki hayvan ağırlıklarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 167 $\pm$ 5, 171 $\pm$ 5, 171 $\pm$ 3, 162 $\pm$ 6, 167 $\pm$ 5 ve 170 $\pm$ 7 g olarak saptandı (Şekil 19). İlaç uygulamasının 5. gününde kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb



Şekil 19. Deney gruplarındaki sıçanlardan 4 farklı dönemde elde edilen vücut ağırlıklarının ortalama ($\pm$ SEM) değerleri.

761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarındaki hayvan ağırlıklarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 154 $\pm$ 4, 176 $\pm$ 4, 175 $\pm$ 3, 165 $\pm$ 7, 172 $\pm$ 5 ve 175 $\pm$ 6 g olarak saptandı (Şekil 19). İlaç uygulamasının 7. gününde kontrol, 60 mg/kg PTZ, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarındaki hayvan ağırlıklarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 173 $\pm$ 5, 184 $\pm$ 5, 180 $\pm$ 3, 167 $\pm$ 7, 181 $\pm$ 5 ve 183 $\pm$ 7 g olarak saptandı (Şekil 19).

Deneylerde 8 haftalık erkek Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanların ilaç veya musluk suyu uygulaması öncesindeki ortalama ağırlıklarının 149-162 gram arasında değişti bununla birlikte gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. İlaç uygulamasının 3. gününde deney gruplarındaki sıçanların ortalama ağırlıklarının 162-171 gram arasında değiştiği fakat gruplar arasında istatistiksel olarak bir farkın olmadığı görüldü. İlaç uygulamasının 5. gününde deney gruplarındaki sıçanların ortalama ağırlıklarının 154-176 gram arasında değiştiği fakat gruplar arasında istatistiksel açıdan bir farkın yoktu. İlaç uygulamasının 7. gününde deney gruplarındaki sıçanların ortalama ağırlıklarının 167-184 gram arasında değiştiği fakat gruplar arasında yine istatistiksel açıdan bir farkın olmadığı saptandı. Deneylerin başlangıcından, deneylerin son gününe kadar geçen 7 günlük sürede sıçanların vücut ağırlıklarının ortalama 20 gram arttığı görülmektedir. Sıçanların deneylerin başlangıcında 8 haftalık oldukları dikkate alındığında bu artışın büyüme-gelişme yaş grubundaki bu sıçanlar için normal ve gerekli bir artış olduğu düşünülmektedir.

7. TARTIŞMA

Ginkgo biloba bitkisinin yaprak özütü, farklı demans tipleri, vertigo ve kulak çınlaması gibi sağlık sorunlarının tedavisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır (1-3). *Ginkgo biloba*'nın standardize edilmiş konsantre yaprak özütü olan EGb 761'in, antioksidan etkinlik, trombosit aktive edici faktörün engellenmesi, sinyal iletimine ilişkin membran dinamiğindeki değişiklikler ve glukokortikoid sentezinin önlenmesini kapsayan çeşitli mekanizmalar yoluyla etkisini gösterdiği bildirilmiştir (72). EGb 761 iddia edilen yararlı etkilerini, temel etki yollarından bir ya da daha fazlasını kullanarak gerçekleştirmektedir (104). Yapısındaki flavonoid bileşenlerinin, kapiller fragiliteye karşı koruyucu olduğu, doku yaralanmasına bağlı ödemi azalttığı, serbest radikal süpürücü, antioksidan ve antienflamatuar olarak görev yaptığı bildirilmiştir (72). EGb 761'in özellikle antienflamatuar etkileri iyi bilinmektedir (104, 105). Bununla birlikte son zamanlarda EGb 761'in kemirgenlerde oluşturulan enflamatuvar ve ameliyat sonrası ağrı modellerinde termal hiperaljezi ve pençe ödemi azalttığı gösterilmiştir (106). Ayrıca sıçanlarda kapsaisin neden olduğu arka pençe yalama davranışını azalttığı ve nöropatik ağrının sıçan modelinde mekanik ve soğuk allodiniyi hafiflettiği saptanmıştır (15, 107). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, EGb 761'in sıçanlarda diyabet kaynaklı nöropatik ağrı modelinde termal hiperaljezi ve mekanik allodiniyi önlediği bildirilmiştir (16).

Ağrı, insan için olduğu kadar, gelişmiş diğer canlılar açısından da koruyucu fakat hoşla gitmeyen bir duydur. İnsanları hekime yönlendiren, diğer taraftan kişinin yaşam kalitesini doğrudan olumsuz yönde etkileyebilen en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Ağrı duydusu ve özellikle kronik ağrı aynı zamanda önemli sosyal ve ekonomik problemlere neden olmakta ve sonuçta oldukça yüksek ilaç tüketimi ve işgücü kaybına yol açmaktadır (6). Epilepsi hastalığı da, ağrı gibi popülasyonda oldukça sık görülen yaygın bir sağlık sorunudur. Bu nedenle her iki hastalığın aynı bireylerde görülme veya birinin diğerini etkileyebilme potansiyeli oldukça yüksektir. Ağrının bir tipi olan baş ağrısı ile epileptik nöbet arasındaki zamansal bağlantı son yıllarda tartışma konusu olan ilginç bir fenomendir (23, 108, 109). Bununla birlikte migren ve epilepsiye ilişkin hipotezin temeli 19. yüzyıla kadar gerilere gitmektedir (60). Her iki bozuklukta klinik, patofizyoloji ve teröpatik örtüşme ile birlikte değişmiş beyin fonksiyonlarının, geçici paroksizmal olaylarıyla karakterize durumlardır (19, 21, 59). Aynı kişilerde migren ve

epilepsinin komorbiditesi üç şekilde yorumlanmaktadır. İlk olarak migren ve epilepsinin her ikisi de genel populasyonda nispeten oldukça yaygındır ve bu nedenle aynı kişide birlikte görülmeleri doğaldır. İkinci olarak migren ve epilepsi aynı patofizyolojik veya genetik temelleri paylaşabilir. Son olarak da bu iki koşul belirli bireylerde, biri diğerine yol açacak şekilde ilişkili olabilir (22, 60).

Literatür incelendiğinde ağrı ile epilepsi arasında önemli fakat mekanizması tam olarak aydınlatılamamış bir sebep-sonuç ilişkisi bulunduğu görülecektir. Sunulan bu yüksek lisans tezi kapsamında, erkek Wistar sıçanlara 7 gün boyunca uygulanan EGb 761'in akut ağrı latensine ve PTZ ile oluşturulan nöbetlere etkisi araştırılmıştır. Termal plantar analjezimetre ölçümlerine göre, deney gruplarından ilaç uygulaması öncesinde elde edilen bazal ağrı latenslerinin kontrol grubu verilerinden farklı olmadığı, bununla birlikte 7 günlük ilaç uygulaması sonrasında karbamazepin grubunda ağrı latensinin anlamlı olarak azaldığı ($p=0.02$), PTZ ile oluşturulan nöbetler sonrasında ise 100 mg/kg EGb 761 grubunda ağrı eşiğinin anlamlı olarak arttığı ($p=0.003$) tespit edilmiştir (Şekil 9). 200 mg/kg EGb 761 grubunda mortalitenin yüksekliğine bağlı nöbet sonrası grubu temsil edebilecek ağrı ölçümüne ilişkin yeterli "n" sayısına ulaşılamamış olması dikkate alındığında *Ginkgo biloba*'nın PTZ ile oluşturulan nöbetleri şiddetlendirerek, akut ağrı latensini arttırdığı ifade edilebilir. Bununla birlikte 7 gün boyunca uygulanan EGb 761 dozlarının (50, 100 ve 200 mg/kg) tek başlarına ağrı latensine bir etkilerinin olmadığı anlaşılmıştır. EGb 761'in nöbet parametreleri üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma bulguları incelendiğinde, EGb 761 dozlarının ilk nöbet latensinde, ilk nöbet şiddetinde, en yüksek nöbet şiddetinde ve tonik-klonik nöbet süresinde nöbetleri şiddetlendirebilecek bir etki sergilemiş olsada, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Şekil 10-14). Bununla birlikte 200 mg/kg EGb 761 dozunun sıçanlarda mortaliteyi arttırdığı ve bu artışın karbamazepin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu saptanmıştır ($P=0.026$; Şekil 15). Open field testinden elde edilen bulgular incelendiğinde, lokomotor etkinlik açısından EGb 761 dozları ve karbamazepinin herhangi bir sedatif yan etkilerinin bulunmadığı, aynı zamanda anksiyojenik duruma neden olmadığı görülmüştür (Şekil 16-18).

EGb 761'in ağrı üzerindeki etkisi çeşitli deneysel ağrı modelleri kullanılarak incelenmiştir (15, 16, 107, 110). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, EGb 761 kapsaisinin neden olduğu arka pençe yalama davranışını azalttığı ve yine sıçanlarda nöropatik ağrı

modelinde mekanik ve soğuk allodiniyi hafiflettiği bildirilmiştir (15, 107). Diyabete bağlı nöropatik ağrı modelinde ise termal hiperaljezi ve mekanik allodiniyi önlemiştir (16). Enflamatuvar ve ameliyat sonrası ağrı modellerinde EGb 761'in erişkin erkek Wistar sıçanlarda termal hiperaljezi ve pençe ödemi azalttığı bulunmuştur (106). Yine erişkin erkek Wistar sıçanlarda, bilobalidin, antienflamatuvar, antihiperaljezik ve antiallodinik özelliklere sahip olduğu ve oral yoldan uygulandığında, bilobalidin karragenan, kapsaisin ve pençe kesi ile oluşturulan termal hiperaljeziyi azalttığı tespit edilmiştir (110). EGb 761'in ağrı üzerindeki etkisine ilişkin literatürde, genel olarak EGb 761'in analjezik bir etkinliğe sahip olduğu ifade edilmektedir. Oysa sunulan tez çalışmasında, 7 gün süre ile uygulanan 50, 100 ve 200 mg/kg EGb 761 dozlarının hiç birisinde analjezik bir etkiye rastlanmamıştır. PTZ ile tetiklenen nöbetler sonrasında, 200 mg/kg EGb 761 grubunda yeterli veri bulunmamakla birlikte, ikinci sıradaki 100 mg/kg EGb 761 dozunda ise analjezik bir etki saptanmıştır. Bu etkinin, EGb 761'nin nöbet şiddetini arttırmasına bağlı bir durum olabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısı ile postiktal ağrı duyarlılığında bir azalmadan söz edebiliriz. Tez çalışması kapsamında 7 gün boyunca oral olarak uygulanan 40 mg/kg karbamazepinin ağrı latensinin anlamlı olarak azaldığı ($p=0.02$) bulunmuştur. Bu sonuç, sodyum kanal blokajı üzerinden antiepileptik etkisini ortaya koyan karbamazepinin beklenen etkisiyle yeterince örtüşmüyor görünmektedir. Karbamazepinin ağrı ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda genel bir antinosiseptif etkiden bahsedilmektedir. Örneğin nöropatik ağrının kemirgen modelinde 10 mg/kg karbamazepin (i.p.), 5 mg/kg morfinin (i.p.) antinosiseptif etkisini güçlendirirken, tek başına herhangi bir etki sergilememiştir (111). Klinik bir çalışmada, Guillain-Barré sendromlu (GBS) hastaların nevrotik ağrı tedavisi için nazogastrik sonda ile 3 gün boyunca 8 saatte bir 100 mg dozda uygulanan karbamazepinin nevrotik ağrı üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (112). Sunulan tez çalışmasında, karbamazepine ilişkin elde edilen hiperaljezik bulgunun, ilacın uygulanma süresi ve dozu ile bağlantılı bir durum olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde ifade edilen, EGb 761'in analjezik özelliklerinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, ileri sürülen kanıtlar tüm ekstraktın farmakolojik aktivitesinden özgün terpen trilakton bileşenlerinin (ginkgolidler, bilobalide) sorumlu olabileceğini göstermektedir (110). Tüm ekstraktın % 2.6-3.2'sini oluşturan bilobalidin, GABA_A ve glisin reseptörlerinin blokörü pikrotoksin

ile yapısal olarak bağlantılı olduğu ifade edilmiştir (113). Farmakolojik çalışmalar, bilobalidin non-kompetitif bir GABA_A reseptör antagonisti gibi hareket ettiğini ve glisin reseptöründe blokladığını göstermiştir (114-116). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bilobalidin beyin dilimlerinde 5-hidroksitriptamin (5-HT_{3A}) reseptör aktivitesini, GABA_A ve glisin reseptörleri kadar güçlü olmasa da blokladığı tespit edilmiştir (117). Bilobalidin güçlü nöroprotektif özelliklere sahip olduğu ve kısmen amino asiderjik sinir iletiminin modülasyonu vasıtasıyla bir antikonvülsan olarak hareket ettiği bildirilmiştir (118, 121). Elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, bilobalidin hipokampal beyin dilimlerinde sinaptik ileti ve plastisite ile ilgili faaliyetleri kolaylaştırdığı ve bununla bağlantılı olarak nosiseptif yolda kullanıma bağlı nöronal plastisiteyi düzenleyebileceği ve böylece tüm ekstraktın analjezik etkinliğine katkıda bulunabileceği hipotezini doğurmuştur (122, 123). EGb 761'in analjezik etkisiyle bağlantılı olabilecek ilginç bir bulgu olarak, beyin dilimlerinde yapılan birkaç çalışmada, bilobalidin hipoksi/hipoglisemiye bağlı gelişen glutamat salınımını inhibe ettiği ve ayrıca farelerde oluşturulan inme modelinde orta serebral arter oklüzyonu sonrasında gelişen enfarktüs alanında glutamat azalmasıyla bağlantılı olarak küçülmeye yol açtığı gösterilmiştir (119, 121, 124). Omurilikteki glutamat akışı ve dorsal boynuzdaki nöronal eksitabilitede benzer bir azalma ile ilgili olarak, bilobalidin analjezik etkileriyle bağlantılı olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (110). Aslında en geçerli ve güçlü mekanizma, 5-HT_{3A} reseptörü aracılıklı sinyalizasyonun inhibisyonuna dayanmaktadır. Omurilikte, yüzeysel dorsal boynuzda bulunan 5-HT_{3A} reseptörlerinin ağrı işlenmesi ve inflamasyonuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (125). GABA_A ve glisin reseptörleriyle karşılaştırıldığında düşük güçtede olsa, bilobalid 5-HT₃ reseptör aktivasyonunu bloklamaktadır. Bu durumun, bilobalidin, ağrı ve hiperaljeziyi hafifletme yeteneğine katkıda bulunan bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir (117). Konuyla ilgili bir çalışmada, spinal 5-HT₃ reseptörler aktivasyonun sıçanlarda spinal glial hiperaktiviteye, nöronal hipereksitabiliteye ve aşırı ağrı duyarlılığına nasıl yol açtığı spesifik bir 5-HT₃ reseptör agonisti (SR57227) kullanılarak gösterilmiştir (126). Bununla birlikte sunulan tez çalışmasında EGb 761'in her 3 dozunda da analjezik bir etkisine rastlanmamıştır.

Sunulan tez çalışmasında, PTZ ile oluşturulan nöbet sonrasında EGb 761'nin nöbet şiddetini arttırmasına bağlı olarak, epileptik nöbetlerin postiktal ağrı

duyarlılığında azalmaya yol açabileceği gösterilmiştir. Bu durum, yani postiktal analjezi bulgusu, literatürle uyumlu görünmektedir (127, 129). Nöbetlerin ağrı duyarlılığı üzerindeki etkisine ilişkin olarak, ağrı algısı dahil olmak üzere genel olarak algının, beynin fonksiyonel durumundan güçlü bir şekilde etkilenebileceği olgusunun dikkate alınması gerekir. Scholz ve arkadaşları (1999) epileptik nöbetlerin nadiren merkezi ağrıyı neden olabileceğini belirtmişlerdir (130). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda epileptik nöbetlerin, somatosensoriyel algı değişikliklerinin de dahil olduğu çeşitli postiktal olaylara neden olabileceği ifade edilmiştir (127, 129). Nosisepsiyonda azalma genelde antinosisepsiyon olarak ifade edilmektedir (131). Postiktal antinosisepsiyon (PA), deneysel olarak oluşturulan nöbetlerin birçok farklı tipinin ardıl etkisi olarak kabul edilmektedir (128, 129). Deneysel PA derecesi, genellikle kuyruk kaçırma, plantar ve hotplate testleri gibi termal testler ile değerlendirilmektedir. (128, 132). Bununla birlikte ağrının epilepsiyle bağlantısı bu kadar basit değildir. Ağrı ve epilepsinin bağlantısı ile ilişkili olarak Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin sınıflandırmasında hastalığın bu özelliğinde bahsedilmezken, Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırmasına ilişkin çalışmanın 2. basımında 3 çeşit bağlantı tanımlanmıştır (133). Diğer taraftan epilepsi ve baş ağrısının zamansal varlığıyla ilişkili olarak her iki durum arasında 4 ayrı bağlantı tanımlanmıştır. Bunlar pre-iktal baş ağrısı, bir epileptik olayın gerçekleşmesiyle bağlantılı baş ağrısı, post-iktal baş ağrısı ve inter-iktal baş ağrısıdır (23). Başağrısı ve epilepsinin komorbiditesi iyi bilinmektedir. Migrenli kişiler arasında epilepsinin frekansı (% 1-17) genel popülasyondakinden (% 0.5-1) daha yüksek iken, aynen epilepsi hastaları arasındaki migrenin prevalansı sağlıklı bireylerde bildirilenden daha yüksektir (% 8-15). Bu veri yetişkin ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmaların her ikisi içinde geçerlidir (19, 24, 69). Nöbetler ve başağrısı birkaç farklı patofizyolojik mekanizmayı paylaşabilirler. Her iki olgu, altta yatan bazı durumların (tümör, travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, metabolik ve vasküler hastalıklar gibi) semptomları veya primer bir bozukluğun (epilepsi veya migren gibi primer başağrısı) ifadesi olabilirler (22).

Ağrı ve epilepsinin bağlantısına ilişkin yayımlanmış çalışmaların çoğu iki hastalığın başlamasının altında yatan temel patolojik mekanizma olarak aşırı neokortikal hücrel uyarılabilirlik hipotezini ileri sürmektedir (27). Bununla birlikte migrende, hiperksitabilitenin epilepside olduğu gibi hipersenkrenizasyon etkinliğinin yerine

kortikal yayılan depresyon geçişlerinin olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca migrende, yansımali olgu (yayılan depresyon) şeklinde sırasıyla hipoeksitasyon ve hipereksitasyon meydana gelir. Bu nedenle, migren patofizyolojisinin temeli olarak dis-eksitabiliteden bahsetmek daha doğru olacaktır (28). Kortikal yayılan depresyon migren ve epilepsi arasındaki bağlantı noktası olarak görünmektedir (29, 30). Kortikal yayılan depresyon, geçici yoğun spike aktivitesine neden olan sürekli güçlü nöronal depolarizasyonun yavaş yayılan dalgalanmasıyla karakterizedir. Beyin dokusu içerisine ilerledikçe dakikalar sonra sonlanmasına yol açacak nöronal baskılanma tarafından takip edilir. Depolarizasyon fazı, bölgesel serebral kan akımında artış ile ilişkili iken, azalmış nöral aktivite fazı kan akımının azalması ile bağlantılıdır (31). Kortikal yayılan depresyon ve bir epileptik odağın her ikisinde, bu nörofizyolojik olaylar belirli bir eşığe ulaştığında (nöbet için gerekenden kortikal yayılan depresyon için gereken daha düşüktür) başlangıç ve yayılma tetiklenir. Kortikal olay başladıktan sonra, onun nasıl yayılacağı başlangıç bölgesinin boyutu, hızı, semiyolojisi ve yayılma çeşidine bağlıdır. Ayrıca, kortikal yayılan depresyon ve epileptik nöbetin başlangıcı birbirlerine kolaylaştırabilir (67). Bu iki olay aynı hedef üzerinde birleşen birden daha fazla yol tarafından tetiklenebilir (30, 68, 69). Kortikal yayılan depresyona, genellikle epileptik nöbetlerin yayılmasında olduğu gibi intersitisyel alan yerine, nöron ve glialar arasındaki sitoplazmik köprülerin aracılık etmesiyle ortaya çıkan bir iyon akımını doğurabilecek tetikleyici koşullar çevresel veya bireysel olabilir (67, 70). Kortikal yayılan depresyon başlangıcı için gerekli olan eşığın epileptik nöbet için gerekli olandan daha düşük olması muhtemeldir. Bu bağlamda, nöbet başlangıç ve yayılması için gerekli eşik değeri kortikal yayılan depresyonun başlangıcı için gerekli olandan daha yüksek olacağı için "migraleptik" bir olay çok nadir gerçekleşir. Ayrıca, tekrarlayan nöbetler, hastaların Kortikal yayılan depresyona yatkınlığını artırabilir ve böylece bir peri-iktal migren baş ağrısı tipinin oluşumunu artırabilir. Bu nedenle, epilepsi hastalarındaki post-iktal baş ağrısı, peri-iktal baş ağrısının diğer tüm tiplerinden (pre-iktal ve iktal) çok daha yaygın görülmektedir (67, 70).

Sunulan tez çalışmasında, EGb 761 dozlarının ilk nöbet latensinde, ilk nöbet şiddetinde, en yüksek nöbet şiddetinde ve tonik-klonik nöbet süresinde nöbetleri şiddetlendirebilecek bir etki sergilemiş olmakla birlikte bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (Şekil 10-14). Bununla birlikte 200 mg/kg EGb 761

dozunun sıçanlarda mortaliteyi arttığı ve bu artışın karbamazepin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($P=0.026$; Şekil 15). Mortalite dışında kalan nöbet parametrelerinde standart hata değerlerinin beklenenden oldukça yüksek çıkması, aslında gözlenen fakat istatistiksel olarak önem ifade etmeyen durumun deney gruplarındaki “n” sayısının yeterli düzeyde olmamasıyla doğrudan bağlantılı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte nöbete ilişkin en etkili parametre olan mortalite oranının 200 mg/kg EGb 761 dozunda yüksek çıkması, EGb 761 prokonvulsan özelliğine işaret etmektedir. Literatür incelendiğinde aslında EGb 761’in epilepsiyle bağlantısının yeterince araştırılmadığı görülmektedir. Birkaç klinik çalışmada konuya ilişkin sunulan vaka taktimleri üzerinden EGb 761 ve ginkgo fındığının aşırı tüketimine bağlı riskten bahsedilmekle birlikte deneysel olarak EGb 761’in etkisinin birkaç çalışma dışında neredeyse hiç sorgulanmadığı dikkatlerden kaçmamaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında da *Ginkgo biloba*’nın antikonvulsan özelliğinden bahsedilmektedir. Konuya ilişkin ilk bulgulardan bir tanesi, II. Dünya Savaşı sonrasında gıdanın yetersiz olduğu dönemlerde, ginkgo fındığının aşırı miktarlarda tüketilmesine bağlı olarak nadiren de olsa konvülsiyonların gelişebildiğine ilişkin verilerdir (134). Diğer taraftan yanlışlıkla, yaklaşık 50 ginkgo fındığını tüketen 21 aylık çocukta ginkgo fındığına bağlı konvülziyon geliştiği ifade edilmiştir (134). Herhangi bir epilepsi geçmişi ya da aile öyküsü olmayan 36 yaşındaki bir kadının sağlığını iyileştirmek amacıyla tükettiği ortalama 70-80 ginkgo fındığından yaklaşık 4 saat sonra sıkça kustuğu ve jeneralize konvülsiyon geçirdiği görülmüştür (11). Bununla birlikte farelerde oluşturulan deneysel epilepsi modelinde oral olarak uygulanan 100 mg/kg EGb 761’in nöbetlere karşı koruyucu olduğu ve beyin dokularında pentilentetrazolün neden olduğu oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (12). Diğer bir deneysel çalışmada, farelerde PTZ ile oluşturulan tutuşma modeli kullanılarak 26 gün boyunca oral olarak uygulanan 100 mg/kg EGb 761’in nöbetler üzerindeki etkisi incelenmiş ve EGb 761’in antioksidan etkinliği üzerinden nöbet latensi ve skorlarını etkileyerek PTZ’ye bağlı konvülsif davranışlara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (135). Bu iki çalışmaya ait bulgular, sunulan tez çalışmasından elde edilen EGb 761’in nöbetleri şiddetlendirme potansiyeline sahip olduğuna ilişkin verilerce desteklenmemektedir. Bununla birlikte sunulan tez verileri, sıçanlara intratekal olarak uygulanan EGb 761’in (3-100 µg/hayvan), GABA ve glisin antagonistleri bikukulin, pikrotoksin ve striknince oluşturulanlara benzer tarzda kontrol

edilemeyen kas kasılmaları ve spazmlara neden olduğunu belirten çalışma bulgularıyla uyumlu görünmektedir (106). Buna rağmen literatürde EGb 761'in epilepsiye etkisini kanıta dayalı olarak ortaya koyabilecek yeterli deneysel çalışma bulunmamaktadır. Benzer bir değerlendirme Harms ve arkadaşları (2006) tarafından 8 yıl öncede yapılmıştı. İlgili makelede, ginkgoya atfedilen birçok klinik iddia bulunmasına rağmen, *Ginkgo biloba*'nın nöbetleri engelleme veya indüklemeye yeteneğine sahip olduğuna ilişkin bizlere bilimsel kanıt sunacak literatürün bulunmadığından bahsedilmektedir (136). Literatür detaylı bir şekilde incelendiğinde konuya ilişkin en somut bilgilerin birkaç tane klinik çalışmada belirtilen vakalara ait olduğu görülecektir. Sunulan tez çalışması bu bakımdan konunun aydınlatılmasına yönelik önemli deneysel veriler sunmaktadır.

Ginkgo biloba bitkisi, nöbet aktivitesine neden olabilecek ve nöbet aktivitesini inhibe edebilecek bileşenlerinde dahil olduğu biyolojik olarak aktif çok çeşitli kimyasal unsur içermektedir (137, 139). Ginkgodaki temel terapötik bileşikler, ginkgolid A, B ve bilabolidtir. *Ginkgo biloba*'nın antikonvulsan etkisinin olabileceğini ifade eden çalışmalara dayanak teşkil edebilecek ve ginkgonun nöbete karşı koruyucu özelliğini birkaç temel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan birisi, ginkgo yapraklarında bulunan ginkgolid ve bilabolidlerin her ikisinde de platelet aktive edici faktörü antagonize etmeleri ve böylece, nöbetlere yol açabilen iskemik hasar insidansını azaltabilmeleridir (140, 141). Diğer bir mekanizma, ginkgonun glutamatın NMDA reseptörünün eksitator etkinliğini engelleyebilme yeteneğidir (142). Diğer taraftan klinik birkaç çalışmada belirtilen ginkgonun prokonvulsan etkinliğe sahip olabileceğine ilişkin bulguları destekleyebilecek mekanizmalarda bulunmaktadır. Özellikle ginkgo fındığı tüketimiyle bağlantılı görünümün bu vakalar, ginkgo fındığının bileşenleri arasında yer alan ginkgotoksini ile bağlantılı gibi görünmektedir. Ginkgotoksininin nöbete neden olmasının altında yatan temel mekanizmalardan bir tanesi ginkgotoksininin, glutamat dekarboksilaz için bir koenzim olarak görev yapan piridoksal fosfatın kompetitif bir antagonisti olarak görev yapıyor olmasıdır. Piridoksal fosfatın azalması, glutamat dekarboksilaz aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Böylece aynı zamanda GABA'nın oluşumunda azalmaktadır (143).

Sunulan yüksek lisans tez çalışmasında, erkek Wistar sıçanlara 7 gün oral gavaj ile uygulanan EGb 761'in (50, 100 ve 200 mg/kg) ve karbamazepinin, termal plantar

analjezimetre test cihazı kullanılarak PTZ ile oluşturulan nöbet öncesi ve sonrasında ağrı latensine etkileri incelenmiştir. Çalışma kapsamında, EGb 761 ve karbamazepinin PTZ ile oluşturulan nöbetlere etkiside araştırılmıştır. Ayrıca, bu ilaçların 7 günlük kullanıma bağlı herhangi bir lokomotor veya anksiyojenik etkiye neden olup-olmadığı open field testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tez çalışmasından elde edilen bulgulara göre, 7 günlük ilaç uygulaması sonrasında karbamazepin grubunda ağrı latensinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı, PTZ ile oluşturulan nöbetler sonrasında ise 100 mg/kg EGb 761 grubunda ağrı eşiğinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. 200 mg/kg EGb 761 dozunun sıçanlarda nöbete bağlı mortaliteyi arttığı ve bu artışın karbamazepin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, 50, 100 ve 200 mg/kg oral dozda 7 gün süre ile uygulanan *Ginkgo biloba* yaprağının özütü olan EGb 761 termal plantar testte akut ağrı latensini etkilememektedir. Bununla birlikte 200 mg/kg EGb 761, nöbetleri şiddetlendirerek nöbete bağlı mortalitede artışa yol açmıştır. Ayrıca EGb 761 post-iktal ağrı latensini arttırmıştır. Post-iktal ağrı latensindeki artışın EGb 761'in PTZ ile indüklenen nöbetleri şiddetlendirmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan tez çalışmasından elde edilen bulgular literatür ışığında tartışıldıktan sonra aşağıdaki sonuç ve önerilere ulaşılmıştır:

1. Erkek Wistar sıçanlara 7 gün oral gavaj ile uygulanan 50, 100 ve 200 mg/kg EGb 761 ve 40 mg/kg karbamazepin open field test verilerine göre lokomotor aktivite veya anksiyete düzeyine olumsuz bir etki göstermemiştir.
2. Kullanılan ilaçların deney süresi boyunca her iki günde bir ölçülen vücut ağırlığına herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.
3. Erkek Wistar sıçanlara 7 gün oral gavaj ile uygulanan 50, 100 ve 200 mg/kg EGb 761 termal plantar analjezimetre ile ölçülen akut ağrı latensini etkilememiştir.
4. Bununla birlikte EGb 761 PTZ ile indüklenen nöbet sonrası post-iktal ağrı eşiğini yükseltmiştir.
5. 200 mg/kg EGb 761 dozu PTZ ile indüklenen nöbetleri arttırmıştır.
6. 40 mg/kg Karbamazepinin mortaliteyi tamamen önlediği bulunmuştur.
7. Post-iktal ağrı eşisindeki yükselme bulgusu, EGb 761'in PTZ ile indüklenen nöbetleri şiddetlendirmesine bağlı bir etki olarak yorumlanmıştır.
8. EGb 761'in epileptik nöbetleri üzerindeki etkisinin yeterince anlaşılabilmesi için, farklı mekanizmalara dayalı nöbet modelleri üzerinden, EGb 761'in daha yüksek doz ve daha uzun süreli kullanımına bağlı nöbet üzerindeki etkilerinin araştırılmasını hedefleyen yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Zimmermann M, Colciaghi F, Cattabeni F, Di Luca M (2002). Ginkgo biloba extract: from molecular mechanisms to the treatment of Alzheimers disease. *Cell Mol Biol* 48: 613–623.
2. Smith JV, Luo Y (2004). Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Appl Microbiol Biotechnol* 64: 465-472.
3. Itil TM, Eralp E, Ahmed I, Kunitz A, Itil KZ (1998). The pharmacological effects of Ginkgo biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. *Psychopharmacology* 34: 391-396.
4. Hoffmana JR, Donatoa A, Robbins SJ (2004). Ginkgo biloba promotes short-term retention of spatial memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 77: 533-539.
5. Croom EM, Walker L (1995). Botanicals in the pharmacy: New life for old remedies. *Drug Topics* 6: 84-93.
6. Brown DJ (1996). Phytotherapy: Herbal medicine meets clinical science. *NARD J* 118: 41–52.
7. Defeudis FV (2002). Bilobalide and Neuroprotection. *Pharmacol Res* 46: 565–568.
8. Gohil K, Packer L (2002). Global gene expression analysis identifies cell and tissue specific actions of Ginkgo biloba extract, EGb 761. *Cell Mol Biol* 48: 625–631.
9. Smith J and Luo Y (2003). Elevation of oxidative free radicals in Alzheimers disease models can be attenuated by Ginkgo biloba extract EGb 761. *J Alzheimers Dis* 5:287-300.
10. Granger AS (2001). Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. *Age Ageing* 30: 523-525.
11. Miwa H, Iijima M, Tanaka S, Mizuno Y (2001). Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts. *Epilepsia* 42: 280-281.
12. Hofferberth B (1994). The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Hum Psychopharmacol* 9: 215-222.
13. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain *Cell* 139: 267-284.
14. Biddlestone L, Corbett AD, Dolan S (2007). Oral administration of Ginkgo biloba extract, EGb-761 inhibits thermal hyperalgesia in rodent models of inflammatory and post-surgical pain. *Br J Pharmacol* 151: 285-291.

15. 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: 1958-1963.
16. Taliyan R, Sharma PL (2012). Protective effect and potential mechanism of Ginkgo biloba extract EGb 761 on STZ-induced neuropathic pain in rats. *Phytother Res* 26: 1823-1829.
17. Thorpe LB, Goldie M, Dolan S (2011). Central and local administration of Ginkgo biloba extract EGb 761® inhibits thermal hyperalgesia and inflammation in the rat carrageenan model. *Anesth Analg* 112: 1226-1231.
18. Panayiotopoulos CP (1987) Difficulties in differentiating migraine and epilepsy based on clinical EEG findings. In: Andermann F, Lugaresi E (eds) *Migraine and Epilepsy*, Butterworth, Boston, pp 31-46.
19. Lipton RB, Silberstein SD (1994). Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*, 44 (10, Suppl. 7) S4–S5.
20. Andermann F, Zifkin B (1998). The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine *Epilepsia* 39: 9-23.
21. Barré M, Hamelin S, Minotti L, Kahane P, Vercueil L (2008). Epileptic seizure and migraine visual aura: revisiting migralepsy. *Rev Neurol (Paris)* 164: 246–252.
22. Papetti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Kasteleijn-Nolst Trenité DG (2013). "Headache and epilepsy"-how are they connected? *Epilepsy Behav* 26: 386-393.
23. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M (2013). Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology. *Seizure* 22: 679-685.
24. Ito M, Schachter SC (1996). Frequency and characteristics of interictal headaches in patients with epilepsy. *J Epilepsy* 9: 83–86.
25. Leniger T, Isbruch K, Driesch S, Diener HC, Hufnagel A (2001). Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia* 42: 1176-1179.
26. Ito M, Adachi N, Nakamura F et al (2003). Multi-center study on post-ictal headache in patients with localization-related epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 57: 385–389.
27. Laplante P, Saint-Hilaire JM, Bouvier G (1983). Headache as an epileptic manifestation. *Neurology* 33: 1493-1495.

28. Parisi P, Piccioli M, Villa MP, Buttinelli C, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA (2008). Hypothesis on neurophysiopathological mechanisms linking epilepsy and headache. *Med Hypotheses* 70: 1150-1154.
29. Somjen GG (2001). Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 81: 1065-1096.
30. Berger M, Speckmann EJ, Pape HC, Gorji A (2008) . Spreading depression enhances human neocortical excitability in vitro. *Cephalalgia* 28: 558-562.
31. Kunkler PE, Hulse RE, Kraig RP (2004). Multiplex cytokine protein expression profiles from spreading depression in hippocampal organotypic cultures. *J Cereb Blood Flow Metab* 24: 829-839.
32. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA (2002). Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in migraine model. *Nat Med* 8: 136-142.
33. Morgan GE, Mikhail MG (1996). Pain Management. In: *Clinical Anesthesiology*, 2 ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc., 274-316.
34. Pasero C, Paice JA, McCaffery M (1999). Basic mechanisms underlying the causes and effects of pain. In: McCaffery M, Pasero CL, editors. *Pain: clinical manual*. 2nd ed. St. Louis: Mosby 15-34.
35. Aydın ON (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 3: 37-48.
36. Cervero F (1994). Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 74: 95-138.
37. Crue BL (1983). The neurophysiology and taxonomy of pain. In: Brena SF, Chapman SL, editors. *Management of patients with chronic pain*. New York: SP Medical & Scientific Books.
38. Cousins MJ (1989). Acute and postoperative pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.
39. Merskey HM, Bogduk N (1994). *Classification of Chronic Pain*, 2 ed., Seattle: IASP Press, 211-218.
40. Kayhan Z (1997). Ağrı, Klinik Anestezi. 2. baskı. İstanbul, 759-769.
41. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2000). *Principles of Neuroscience*, 4ed, New York: Elsevier.

42. Purves D, Augustine GA, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A-S, McNamara JO, Williams SM (2011) Neuroscience, 5th edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
43. Marangoz C. (1993). Ağrı ve analjezinin fizyolojik temelleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi 10: 93-109.
44. Heavner JE, Willis WD (2000). Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3 ed. St Louis: Mosby Inc., 107-145.
45. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 71: 578-586.
46. Eadie MJ (1995). Epilepsy – from Sakikku to Hughlings Jackson. J Clin Neurosci 2: 156-162.
47. Angus-Leppan H, Parsons LM (2008). Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. Medicine 36: 571-578.
48. De Boer HM (2002). “Out of the shadows:” a global campaign against epilepsy. Epilepsia 43: 7-8.
49. Reynolds TE (2003). Hughlings Jackson, and the electrical basis of epilepsy. Lancet 358: 575–577.
50. Hauser WA, Kurland LT (1975). The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. Epilepsia 16: 1-66.
51. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD (1990). National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. Lancet 336: 1267–1271.
52. Dreifuss FE, Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Penry JK (1981). Proposal for the revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22: 489-501.
53. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30: 389-99.
54. Shneker BF, Fountain NB (2003). Epilepsy Dis Mon 49: 426-478.
55. Marangoz C. (1997). Deneysel epilepsi modelleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi, 13:147-186.

56. 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.
57. Usunoff G, Atsev E and Tchavdarov D (1969). On the mechanisms of picrotoxin epileptic seizures (macro- and micro-electrode investigations). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 27: 444.
58. Campbell AM, Holmes O (1984). Bicuculline epileptogenesis in the rat. *Brain Res* 323: 239-246.
59. Rogawski M (2008). Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. *Arch Neurol* 65: 709-714.
60. Anderman F (1987). Clinical features of migraine–epilepsy syndrome. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth, 20-89.
61. Young GB, Blume WT (1983). Painful epileptic seizures. *Brain* 106: 537-554.
62. Siegel AM, Williamson PD, Roberts DW, Thadani VM, Darcey TM (1999). Localized pain associated with seizures originating in the parietal lobe. *Epilepsia* 40: 845-855.
63. Lötsch J, Walter C, Felden L, Nöth U, Deichmann R, Oertel BG. (2012). The human operculo-insular cortex is pain-preferentially but not pain-exclusively activated by trigeminal and olfactory stimuli. *PLoS ONE* 7:e34798.
64. Marks DA, Ehrenberg BL (1993). Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 43: 2476–2483.
65. Walker MC, Smith SJ, Sisodiya SM, Shorvon SD (1995). Case of simple partial status epilepticus in occipital lobe epilepsy misdiagnosed as migraine: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging characteristics. *Epilepsia* 36: 1233–1236.
66. Velioglu SK, Ozmenoglu M (1999). Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia* 19: 797–801.
67. Parisi P (2009). Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? *Seizure* 18: 309-312.
68. Gigout S, Louvel J, Kawasaki H, D'Antuono M, Armand V, Kurcewicz I (2006). Effects of gap junction blockers on human neocortical synchronization. *Neurobiol Dis* 22: 496-508.

69. Verrotti A, Coppola G, Spalice A (2011). Peri-ictal and inter-ictal headache in children and adolescents with idiopathic epilepsy: a multicenter cross-sectional study. *Childs Nerv Syst* 27: 1419-1423.
70. Wirrell EC, Hamiwka LD (2006). Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or non epilepsy controls? *Epilepsia* 47: 1674-1681.
71. Cai S, Hamiwka LD, Wirrell EC (2008). Peri-ictal headache in children: prevalence and character. *Pediatr Neurol* 39: 91-96.
72. Chan PC, Xia Q, Fu PP (2007). Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 25: 211-244
73. Salvador RL (1995). Herbal medicine: Ginkgo. *CPJ/RPC* 52: 39–41.
74. Huh H, Staba EJ (1992). Botany and chemistry of Ginkgo biloba L. *J Herbs Spices Med Plants* 1: 91–124.
75. Juretzek W (1997). Recent Advances in Ginkgo biloba Extract (Egb 761). Tokyo: Springer-Verlag 341–358.
76. Jaggy H, Koch E (1997). Chemistry and biology of alkylphenols from Ginkgo biloba L. *Pharmazie* 52: 735–738.
77. Sticher O (1993). Quality of Ginkgo preparations. *Planta Med* 59(1): 2–11.
78. 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: 31-46.
79. Weoerdenbag HJ, Van Beek TA (1997). Ginkgo biloba. Volume 3. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 51–66.
80. Kleijnen J, Knipschild P (1992). Ginkgo biloba. *Lancet* 340(8828):1136–1139.
81. Anonymous. (1992). Herbal remedies market in USA: Growth areas. OTC Market Report Update USA.
82. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R (1996). Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 29: 47–56.

83. Kleijnen J, Knipschild P (1992). Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 34: 352–358.
84. Winter E (1991). Effects of an extract of Ginkgo biloba on learning and memory in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 38: 109–114.
85. Dubey AK, Shankar PR, Upadhyaya D, Deshpande VY (2004). Ginkgo biloba—an appraisal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2: 225–229.
86. Marcocci L, Maguire JJ, Droy-Lefaix MT, Packer L (1994). The nitric oxide-scavenging properties of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochem Biophys Res Commun* 201: 748–755.
87. Bastianetto S, Zheng WH, Quirion R (2000). The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide-induced toxicity: involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *J Neurochem* 74: 2268–2277.
88. Braquet P (1987). The Ginkgolides: Potent platelet-activating factor antagonists isolated from Ginkgo biloba L: Chemistry, pharmacology and clinical applications. *Drugs of the Future* 12: 643–699.
89. Braquet P, Hosford D (1991). Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents. *J Ethnopharmacol* 32: 135–139.
90. 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.
91. Packer L, Saliou C, Droy-Lefaix M-T, Christen Y (1998). Ginkgo biloba Extract Egb 761: Biological Actions, Antioxidant Activity, and Regulation of Nitric Oxide Synthase. New York: Marcel Dekker 303–341.
92. DeFeudis FV (1998). Ginkgo biloba extract (Egb 761): from chemistry to the clinic. Ullstein Medical, Wiesbaden.
93. Rapin JR, Lamproglou I, Drieu K, DeFeudis FV (1994). Demonstration of the "anti-stress" activity of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) using a discrimination learning task. *Gen Pharmacol* 25: 1009–1016.
94. Oliver C, Guillaume V, Hery F, Bourhim N, Boiteau K, Drieu K (1994). Effect of Ginkgo biloba extract on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and plasma catecholamine levels in stress. *Eur J Endocrinol* 130 (Suppl. 2):207 (Abstr No. P3.072).

95. White HL, Scates PW, Cooper BR (1996). Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sci* 58: 1315–1321.
96. Satyan KS, Jaiswal AK, Ghosal S, Bhattacharya SK (1998). Anxiolytic activity of ginkgolic acid conjugates from Indian Ginkgo biloba. *Psychopharmacology (Berl)* 136:148–152.
97. Malhotra J1, Gupta YK (1997). Effect of adenosine receptor modulation on pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Br J Pharmacol* 120: 282-288.
98. Hargreaves K1, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J (1988). A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 32: 77-88.
99. Zimmermann M (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 16: 109–110.
100. Rundfeldt C, Koch R., Richter A, Mevissen M., Gerecke U, and Löscher W (1995) . Dose-dependent anticonvulsant and proconvulsant effects of nitric oxide synthase inhibitors on seizure threshold in a cortical stimulation model in rats. *Eur J Pharmacol* 274: 73–81.
101. Homayoun H, Khavandgar S, and Dehpour AR (2002). Anticonvulsant effects of cyclosporin A on pentylenetetrazole-induced seizure and kindling: modulation by nitricoxidergic system. *Brain Res* 939: 1-10
102. Löscher W, Fiedler M (1996). The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VI. Seasonal influences on maximal electroshock and pentylenetetrazol seizure thresholds. *Epilepsy Res* 25: 3-10.
103. Yılmaz T, Gedikli O, Yildirim M (2014). Evaluation of spatial memory and locomotor activity during hypercortisolism induced by the administration of dexamethasone in adult male rats. *Brain Res* S0006-8993(14)00582-4 doi:10.1016/j.brainres.2014.04.034. (article in press)
104. Ilieva I, Ohgami K, Shiratori K, Koyama Y, Yoshida K, Kase S, et al (2004). The effects of Ginkgo biloba extract on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 79: 181–187.
105. Mustafa A, El-Medany A, Hagar HH, El-Medany G (2006). Ginkgo biloba attenuates mucosal damage in a rat model of ulcerative colitis. *Pharmacol Res* 53: 324–330.

106. Biddlestone L, Goldie M, Dolan S (2011). Central and local administration of Ginkgo biloba extract, EGb 761 inhibits thermal hyperalgesia and inflammation in the rat carrageenan model. *Anesth Analg* 112:226–231.
107. Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-batran S, Arbid MS (2004). Evaluation of the anti-inflammatory, anti-nociceptive and gastric effects of Ginkgo biloba in the rat. *Pharmacol Res* 49: 133–142.
108. Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenite' DG, Villa MP, Parisi P (2011). Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain* 12: 289–294.
109. Parisi P, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenite' DGA, Verrotti A, Martelletti P, Villa MP, et al. (2012). 'Ictal epileptic headache': recent concepts for new classifications criteria. *Cephalalgia* 32: 723–724.
110. Goldie M, Dolan S (2013). Bilobalide, a unique constituent of Ginkgo biloba, inhibits inflammatory pain in rats. *Behav Pharmacol* 24: 298-306.
111. Due MR, Yang XF, Allette YM, Randolph AL, Ripsch MS, Wilson SM, Dustrude ET, Khanna R, White FA (2014). Carbamazepine potentiates the effectiveness of morphine in a rodent model of neuropathic pain. *PLoS One* 9(9):e107399.
112. Tripathi M, Kaushik S (2008). Carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 28(3): 655-658.
113. Hawthorne R, Lynch JW (2005). A picrotoxin-specific conformational change in the glycine receptor M2-M3 loop. *J Biol Chem* 280: 35836–35843.
114. Huang SH, Duke RK, Chebib M, Sasaki K, Wada K, Johnston GA (2003). Bilobalide, a sesquiterpene trilactone from Ginkgo biloba, is an antagonist at recombinant $\alpha 1$ - $\beta 2$ - $\gamma 2$ GABA(A) receptors. *Eur J Pharmacol* 464: 1–8.
115. Ivic L, Sands TT, Fishkin N, Nakanishi K, Kriegstein AR, Strømgaard K (2003). Terpene trilactones from Ginkgo biloba are antagonists of cortical glycine and GABA(A) receptors. *J Biol Chem* 278: 49279–49285.
116. Heads JA, Hawthorne RL, Lynagh T, Lynch JW (2008). Structure-activity analysis of ginkgolide binding in the glycine receptor pore. *J Neurochem* 105: 1418–1427.
117. Thompson AJ, Jarvis GE, Duke RK, Johnston GAR, Lummis SCR (2011). Ginkgolide B and bilobalide block the pore of the 5-HT₃ receptor at a location that overlaps the picrotoxin binding site. *Neuropharmacology* 60: 488–495.

118. Sasaki K, Hatta S, Wada K, Itoh M, Yoshimura T, Haga M (2002). Effects of chronic administration of bilobalide on amino acid levels in mouse brain. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 48: 681–684.
119. Davies JA, Johns L, Jones FA (2003). Effects of bilobalide on cerebral amino acid neurotransmission. *Pharmacopsychiatry* 36: S84–S88.
120. Kiewert C, Kumar V, Hildmann O, Hartmann J, Hillert M, Klein J (2008). Role of glycine receptors and glycine release for the neuroprotective activity of bilobalide. *Brain Res* 1201: 143–150.
121. Lang D, Kiewert C, Mdzinarishvili A, Schwarzkopf TM, Sumbria R, Hartmann J, Klein J (2011). Neuroprotective effects of bilobalide are accompanied by a reduction of ischemia-induced glutamate release in vivo. *Brain Res* 1425: 155–163.
122. 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 Pharmacol Toxicol Endocrinol* 124:315–321.
123. Suzuki E, Sato M, Takezawa R, Usuki T, Okada T (2011). The facilitative effects of bilobalide, a unique constituent of Ginkgo biloba, on synaptic transmission and plasticity in hippocampal subfields. *J Physiol Sci* 61: 421–427.
124. Johns L, Sinclair AJ, Davies JA (2002). Effects of bilobalide on hypoxia/hypoglycemia-stimulated glutamate efflux from rat cortical brain slices. *Neurochem Res* 27: 369–371.
125. Thompson AJ, Lummis SC (2007). The 5-HT₃ receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 11: 527–540.
126. Gu M, Miyoshi K, Dubner R, Guo W, Zou S, Ren K, et al. (2011). Spinal 5-HT₃ receptor activation induces behavioral hypersensitivity via a neuronal–glial–neuronal signaling cascade. *J Neurosci* 31: 12823–12836.
127. Coimbra NC, Castro-Souza C, Segato EN, Nora JE, Herrero CF, Tedeschi-Filho W, Garcia-Cairasco N (2001). Post-ictal analgesia: involvement of opioid, serotonergic and cholinergic mechanisms. *Brain Res* 888: 314–320.
128. Freitas RL, Ferreira CM, Ribeiro SJ, Carvalho AD, Elias-Filho DH, Garcia-Cairasco N, Coimbra NC (2005). Intrinsic neural circuits between dorsal midbrain neurons that control fear-induced responses and seizure activity and nuclei of the pain inhibitory system elaborating postictal antinociceptive processes: a functional neuroanatomical and neuropharmacological study. *Exp Neurol* 191: 225–242.

129. Homayoun H, Dehpour AR (2004). Differential contribution of cholecystokinin receptors to stress-induced modulation of seizure and nociception thresholds in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 78: 209-215.
130. Scholz J, Vieregge P, Moser A (1999). Central pain as a manifestation of partial epileptic seizures. *Pain* 80: 445-450.
131. Mares J, Rokyta R (2008). Algesia after epileptic seizure. *Physiol Res* 58: 279-285.
132. Bocheva AI, Dzambazova-Maximova EB (2004). Effects of kyotorphin and analogues on nociception and pentylentetrazole seizures. *Folia Med (Plovdiv)* 46: 40-34.
133. International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl. 1):9–160.
134. Wada K, Ishigaki K & Ueda M, et al (1985). An antivitamin B6, 4'-methylpyridoxine, from the seed of *Ginkgo biloba*. *Chem Pharm Bull* 33: 3555–3557.
135. Ilhan 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: 1504-1510.
136. 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: 323-329.
137. Arenz A, Klein M, Fiehe K, et al (1996). Occurrence of neurotoxic 4-methylpyridoxine in *Ginkgo biloba* leaves, ginkgo medications, and Japanese ginkgo food. *Planta Med* 62: 548–551.
138. Gregory PJ (2001). Seizure associated with *Ginkgo biloba*. *Ann Intern Med* 134:344.
139. Kajiyama Y, Fujii K, Takeuchi H, et al (2002). *Ginkgo* seed poisoning. *Pediatrics* 109: 325–327.
140. Panetta T, Marcheselli VL, Braquet P, et al (1987). Effects of a platelet activating factor antagonist (BN 52021) on free fatty acids, diacylglycerols, polyphosphoinositides and blood flow in the gerbil brain: inhibition of ischemia-reperfusion induced cerebral injury. *Biochem Biophys Res Commun* 149: 580–587.

141. Smith PF, Maclellan 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.
142. 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 Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 360: 609–615.
143. Sasaki K, Hatta S, Wada K, et al (2000). Bilobalide prevents reduction of gamma-aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase activity induced by 4-O-methylpyridoxine in mouse hippocampus. *Life Sci* 67: 709–715.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ**

Çalışmasının Adı : "Pentilentetrazol İle Oluşturulan Nöbet Modelinde Ginkgo Bilobanın Ağrı Duyarlılığı ve Nöbetlere Etkisi"			
Çalışmacılar : Prof.Dr.Ahmet AYAR, Prof.Dr.Mehmet YILDIRIM, Yük.Lis.Öğr.Hava YILDIRIM			
Anabilim Dalı : Fiziyojji			
Etik Kurul Dosya No 2014/ 43	Etik Kurul Toplantı Tarihi 17.06.2014	Etik Kurul Toplantı No 2014/13	Etik Kurul Karar No 12
Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında toplanıp; "Pentilentetrazol İle Oluşturulan Nöbet Modelinde Ginkgo Bilobanın Ağrı Duyarlılığı ve Nöbetlere Etkisi" başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (17.06.2014) Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı			

Ek 2. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik/Pasaport No :
Soyadı, Adı : YILDIRIM, Hava
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum tarihi ve yeri : 1976, Samsun/Terme
Medeni hali : Evli
Telefon : 0462 3773390
E-Posta : havayildirim@mail.com
Yazışma adresi : KTÜ Lojmanları, No: 36/1 Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	OMÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	1997
Lise	Terme Lisesi / Samsun	1993

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
Biyoloji Öğretmeni	Milli Eğitim Bakanlığı	1998-2014

YABANCI DİL : İngilizce

YAYINLAR / BİLDİRİLER