



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA *Ginkgo biloba*'nın
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE VE DAVRANIŞA
ETKİLERİ**

Esra ŞEKERCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

TRABZON – 2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA *Ginkgo biloba*'nın
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE VE DAVRANIŞA
ETKİLERİ**

Esra ŞEKERCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

TRABZON – 2016

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 Esra ŞEKERCİ'nin hazırladığı "Sıçanlarda Ginkgo Bilobanın Epileptiform Aktivite ve Davranışa Etkileri" 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. Mehmet YILDIRIM



Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet AYAR



Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ



Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM



Tarih: 06/01/2016

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

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

10.12.2015

Esra ŞEKERCİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilimsel bakış ve yaklaşımından faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a, eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet AYAR'a, Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma ve laboratuvar çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım Arş. Gör. Öznur GEDİKLİ'ye katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca yüksek lisans çalışmalarımı sürdürebilmemde büyük bir özveri ile beni destekleyen aileme de teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışmayı **TYL-2015-5284** nolu proje olarak destekleyen **Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine** de teşekkür ederim.

Esra ŞEKERCİ

Trabzon, 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY

BEYAN

TEŞEKKÜR

TABLolar DİZİNİ

vii

ŞEKİLLER DİZİNİ

viii

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

ix

1. ÖZET

1

2. SUMMARY

2

3. GİRİŞ ve AMAÇ

3

4. GENEL BİLGİLER

8

4.1. *Ginkgo biloba*

8

4.1.1. *Ginkgo biloba*'nın Tarihi

8

4.1.2. *Ginkgo biloba* Yaprak Ekstraktı (EGb 761)

9

4.1.3. EGb 761'in Biyolojik Etkileri

9

4.1.4. EGb 761'in Etki Mekanizmaları

10

4.2. Elektroensefalogram (EEG)

11

4.2.1. EEG'nin Kaynağı

11

4.2.2. EEG Kayıt Yöntemi

12

4.2.3. EEG'nin Değerlendirilmesi

13

4.2.4. EEG'de Görülen Dalga Tipleri

13

4.3. Epilepsi

14

4.3.1. Epilepsinin Epidemiyolojisi

15

4.3.2. Epilepsinin Elektrofizyolojik Temelleri

15

4.3.3. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

17

4.3.4. Deneysel Epilepsi Modelleri

20

4.3.5. Antiepileptik İlaçlar

21

4.3.6. Epilepside EEG'nin Yeri

23

5. GEREÇ VE YÖNTEM

27

5.1. Deney Hayvanları

27

5.2. Kullanılan Kimyasallar ve Uygulanma Şekilleri

27

5.3. Deney Gruplarının Dizaynı

28

5.4. Cerrahi İşlem	29
5.5. Elektrofizyolojik Kayıt İşlemi	29
5.6. Açık Alan Testi	32
5.7. İstatistiksel Yöntem	33
6. BULGULAR	34
6.1. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların PTX ile Oluşturulan Epileptiform Aktiviteye Etkileri	34
6.1.1. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Epileptiform Aktivitenin Başlangıç Zamanına (Latensine) Etkisi	34
6.1.2. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Spike Frekansına Etkisi	36
6.1.3. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Spike Amplitüdüne Etkisi	37
6.2. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Açık Alan Testinde Davranışa Etkileri	41
6.2.1. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Kare Geçiş Sayısına Etkisi	42
6.2.2. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Şahlanma Sayısına Etkisi	42
6.2.3. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Defekasyon Sayısına Etkisi	43
7. TARTIŞMA	44
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
9. KAYNAKLAR	52
10. ETİK KURUL ONAYI	62
11. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. ILAE 1981 nöbetlerin sınıflandırılması	18
Tablo 2. ILAE 2010 nöbetlerin sınıflandırılması	18
Tablo 3. ILAE 1989 epilepsinin sınıflandırılması	19
Tablo 4. ILAE 2010 epilepsi sınıflandırma önerisi	20
Tablo 5. Deneysel epilepsi modelleri	22
Tablo 6. Farklı nöbet tiplerinde kullanılan antiepileptik ilaçlar	23
Tablo 7. Antiepileptik ajanların etki mekanizmaları	24
Tablo 8. PTX, EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların latensi (sn)	35
Tablo 9. PTX, EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların uygulama öncesi ve sonrasında elde edilen spike amplitüd değerleri (μ V)	41
Tablo 10. Açık alan testinden elde edilen davranış verilerinin ortalama $\pm$ SEM değerleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. <i>Ginkgo biloba</i> ağacı, yaprak ve tohumları	8
Şekil 2. Uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotların yerleştirildiği bölgelerin soldan ve başın yukarısından görünümü	12
Şekil 3. Alfa, beta, teta ve delta frekans bandlarına ayrıştırılmış EEG Sinyalleri	14
Şekil 4. Paroksizmal depolarizasyon şifti	16
Şekil 5. EEG’de görülen epileptiform deşarjlar	26
Şekil 6. 14 Günlük çalışma sürecinde deney gruplarındaki her bir hayvana uygulanan işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı	29
Şekil 7. ECoG kaydı için kullanılan elektrotların yerleşimi	30
Şekil 8. Epileptiform aktivite kaydında kullanılan LabChart programı ve epileptiform aktivite kayıt örnekleri	31
Şekil 9. Epileptiform aktiviteye ait spike frekansı ve amplitüdün hesaplanmasında kullanılan kayıt programının analiz modülü	31
Şekil 10. Açık alan test düzeneği	32
Şekil 11. EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların i.p. enjeksiyonundan 25 dk sonraki epileptiform aktivite kayıtlarına ait trase örnekleri	35
Şekil 12. EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların PTX ile tetiklenen epileptiform aktivitenin spike frekansına etkisi	38

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
EGb 761	<i>Ginkgo biloba</i> yaprağının standardize özütü
ECoG	Elektrokortikogram
EDRF	Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EEG	Elektroensefalogram
GABA	Gamma-amino butirik asit
GABA_A	Gamma-amino butirik asit A reseptörü
ILAE	Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği
i.c.v.	İntraserebroventriküler
i.p.	İntraperitoneal
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
4-MPN	4'-O-metilpridoksin
MR	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
NO	Nitrik oksit
PAF	Platelet aktive edici faktör
PDS	Paroksizmal depolarizasyon şifti
PTX	Pikrotoksin
PTZ	Pentilentetrazol
ROS	Reaktif oksijen türü
SEM	Ortalama standart hata

Simgeler

Hz	Hertz
μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
μV	Mikrovolt

ÖZET

Sıçanlarda *Ginkgo biloba*'nın Epileptiform Aktivite ve Davranışa Etkileri

Ginkgo biloba'nın standardize yaprak ekstresi olan EGb 761, özellikle bilişsel performansın artırılması başta olmak üzere bazı modern tıp ve ayrıca tamamlayıcı tıp uygulamalarında yoğun olarak kullanılmaktadır. Sunulan çalışmada, EGb 761'in erkek Wistar sıçanlarda pikrotoksin (PTX) ile oluşturulan deneysel epilepsi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında 6 deney grubuna ayrılan Wistar sıçanlara 14 gün boyunca serum fizyolojik, 50, 100, 200 mg/kg EGb 761, 300 mg/kg sodyum valproat veya 100 mg/kg topiramat uygulandı. PTX (10 µg, i.c.v.) ile oluşturulan epileptiform aktivite elektrofizyolojik yöntem ile izlendi ve kaydedildi. Elde edilen bulgulara göre 200 mg/kg EGb 761 uygulaması PTX ile oluşturulan epileptiform aktivitenin spike frekansını anlamlı düzeyde artırdı ($p=0.032$). Ayrıca EGb 761 uygulamasının doza bağlı olarak spike amplitüdünü artırdığı ve epileptiform aktivitenin latensini azalttığı saptanmakla birlikte bu etkilerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi. Sonuç olarak *Ginkgo biloba* özütü EGb 761, PTX ile oluşturulan epileptiform aktiviteyi artırmaktadır. Bu nedenle *Ginkgo biloba*'nın nöronal ekstabilité ve epilepsi üzerindeki etkisinin farklı deneysel modeller ve moleküler teknikler kullanılarak daha ayrıntılı olarak araştırılması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Ginkgo biloba*, Pikrotoksin, Epileptiform aktivite, Davranış, Sıçan

SUMMARY

The Effects of *Ginkgo biloba* on The Epileptiform Activity and Behaviour in Rats

Standardized leaf extract of *Ginkgo biloba*, EGb 761, has been extensively used primarily for improving particularly cognitive performance in some practices of modern medicine and also complementary medicine. Present study, it is aimed to investigate the effects of EGb 761 on the experimental epilepsy induced by picrotoxin (PTX) in male Wistar rats. In this study physiological saline solution, 50, 100, 200 mg/kg of EGb 761, 300 mg/kg sodium valproate or 100 mg/kg topiramate were applied to Wistar rats divided into 6 groups for 14 days. Epileptiform activity induced by PTX (10 µg, i.c.v.) was observed and recorded by electrophysiological method. According to the findings, the application of 200 mg/kg EGb 761 significantly increased the spike frequency of epileptiform activity induced by PTX ($p=0.032$). In addition, it was determined that application of EGb 761 increased the spike amplitude and reduced the latency of epileptiform activity in a dose dependent manner, despite it was found that these effects were not statistically significant. Consequently, extract of *Ginkgo biloba*, EGb 761 increases epileptiform activity induced by PTX. Therefore, it is suggested that the effect of *Ginkgo biloba* on neuronal excitability and epilepsy should be investigated in detail by using the various experimental models and molecular techniques.

Key Words: *Ginkgo biloba*, Picrotoxin, Epileptiform activity, Behavior, Rat

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Oldukça eski bir tarihe sahip olan *Ginkgo biloba* ağacının meyveleri ve tohumları 5 bin yıldan fazla bir zamandan beri geleneksel Çin tıbbında astım, öksürük ve enürezis tedavisinde kullanılmaktadır (1). Son yıllarda bitkisel besin takviyelerinin kullanımına olan ilgi giderek artmış ve 1990'ların başında *Ginkgo biloba* yapraklarından EGb 761 olarak adlandırılan ekstrakt standardize edilmiştir (2). Asya, Avrupa ve Amerika'da bulunan çoğu şirket *Ginkgo biloba* ekstraktlarını üretmekte ve pazarlamaktadır. EGb 761 özellikle "beyin için özel besinler" içeren kombinasyon ürünlerinin içerisinde yer almaktadır (3). Amerika'da hafızayı güçlendirmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (2).

Ginkgo biloba yapraklarının ekstraktları yaklaşık olarak 300 kimyasal bileşen içermektedir ancak esas bileşenleri birbirinden farklı özelliklere ve çok değerli farmakolojik etkilere sahip terpenler ve flavonoidlerdir (4, 5). Terpen laktonları ginkgolid A, B, C, J ve M ile bilobalid içermektedir. Trombosit aktivasyon faktör antagonisti olan ginkgolidler, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu azaltabilmektedir. Böylelikle kan dolaşımını artırıcı bir potansiyele sahiptir. Bilobalid, trietiltininin neden olduğu serebral ödemi, belirli inme modellerindeki kortikal enfarktüs hacmini ve serebral iskemiden kaynaklanan hasarı azaltmaktadır (5). Antioksidan etkiye sahip flavonoid bileşeni ise, reaktif oksijen türlerinin (ROS) doğrudan azaltılması, metal iyonlarının prooksidana geçici kenetlenmesi, süperoksit dismutaz gibi antioksidan proteinlerin üretilmesi ve glutatyon gibi antioksidan metabolitlerin artırılmasında rol oynamaktadır (6, 7). Ekstraktaki flavonoidlerin, terpenlere göre hidroksil radikale karşı daha etkili olduğu ortaya konulmuştur (1, 8).

Epilepsi bilinen en eski nörolojik bozukluklardan birisidir. Ancak halen epilepsi hastalarına korku ve şüphe ile bakılmakta ve aynı zamanda korkunç bir damgaya maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle epilepsi hastaları hayatlarının hemen hemen her yönünü etkileyen çok sayıda psikososyal zorluklarla mücadele etmek zorundadırlar. Genellikle epilepsi olarak adlandırılan bu hastalık Afrika'da *yanık hastalığı*, Asya'da *boğulma hastalığı* ve batı dünyasında *gizli hastalık* olarak bilinmektedir (9). Tekrarlayan spontan nöbetlerle karakterize olan epilepsi, toplumun % 1-3'ünü etkilemekte ve yaklaşık % 10'ununda yaşamlarının bazı dönemlerinde bir ya da daha fazla nöbet görülmesine yol

açmaktadır (10). Nöbetler ve epilepsinin patogenezi kısmen anlaşılmasına rağmen altında yatan hücresel mekanizmalar halen bilinmemektedir. Bununla birlikte mevcut ilaç tedavileri sadece semptomların kontrol altında tutulmasına yöneliktir (11, 12). Zaman zaman yanlış bir şekilde birbirlerinin yerlerine kullanılan epilepsi ile nöbet kavramları aslında farklı durumları ifade etmektedirler. Nöbet, merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöron gruplarının senkron ve ritmik deşarjlarına bağlı geçici davranış değişiklikleri olarak adlandırılmakta ve genellikle beş dakikadan daha kısa sürmektedir (13). Nöbetler, normal beyine elektroşok ya da kimyasal konvülzanların uygulanması ile “epileptik olmayan” karakterde ya da bu uyarılar olmadan görüldüğünde “epileptik” karakterdedir. Epilepsi ise, nöbetlerin periyodik ve tahmin edilemeyen tekrarlanmalarıyla karakterize beyin fonksiyonlarındaki bozukluk olarak tanımlanmaktadır (11). Tekrarlayıcı nöbetler şeklinde seyreden bu tabloya fokal ve jeneralize kasılmalar, duyu ve hareket bozuklukları ve bazen bilinç kaybı eşlik etmektedir (14). Epileptik nöbetler bilinç kaybının bulunduğu tonik (sürekli) ve klonik (yakın aralıklarla tekrarlayan ani, kesintili) kas kasılmaları ya da duyu ve düşünce bozuklukları gibi birçok şekilde ortaya çıkabilmektedir (15). Epilepsili kişilerde stres, ani heyecan ve duygusal durumlar nöbetleri tetikleyebilmektedir (13, 16).

Epilepsi dünya çapında 50 milyondan fazla insanı etkilemektedir (17). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler beyin travması, MSS enfeksiyonları, beyin damar hastalıkları, beyin tümörleri, dejeneratif MSS hastalıkları ve ayrıca fiziksel ve ruhsal gelişim bozukluklarını kapsayan durumlarda epilepsi insidansı artış göstermektedir (18). Bununla birlikte vakaların % 68’inde epilepsinin nedeni bilinmemekte ve % 31’i uzak bir semptomatik nedenden, yani önceki bir beyin hasarından kaynaklanmaktadır. Uzak semptomatik nedenler arasında % 13.2 serebrovasküler hastalık, % 5.5 gelişimsel gecikme, % 4.1 kafa travması, % 3.6 beyin tümörü, % 2.6 enfeksiyon, % 1.8 dejeneratif süreç ve % 5 diğer durumlardan kaynaklanan, hastaların epilepsi için yatkınlıkları bulunmaktadır (18, 19).

Elektroensefalogram (EEG) koma ve beyin ölümünün belirlenmesinde, kafa travması, inme, tümör ve epileptik odağın yerinin saptanmasında, bilişsel fonksiyonlar ve uyku bozukluklarının araştırılmasında oldukça önemlidir. Non-invaziv ve ağrısız bir yöntem olduğu için EEG, erişkin ve çocuklarda algılama, hafıza, dikkat, dil ve duygusal durumlarla ilgili bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır

(20-22). Beynin değişik bölgelerinde zaman zaman ortaya çıkan patolojik özellikteki biyoelektrik aktivitelerin epilepsi nöbetlerine neden olduğu göz önüne alındığında, beynin biyoelektrik faaliyetini ve meydana gelen değişimleri gösteren EEG epilepside vazgeçilmez bir araştırma yöntemidir (23). EEG'nin yanı sıra elektrokortikogramda (ECoG) çok sık kullanılan yöntemlerden birisidir (24). EEG'nin epilepside yardımcı olduğu en önemli durum, epilepsinin tanısı ve sınıflandırılmasındaki yeridir. Bununla birlikte EEG bulguları epilepsi tedavisine başlama, tedaviyi izleme ve sonlandırılmasında da dikkate alınmalıdır. EEG'nin bilgi aktarma özelliğini kısıtlayan iki önemli nokta zamansal ve alansal faktörlerden kaynaklanmaktadır. Kayıt süresindeki kısıtlılık ve saçlı deriden sınırlı bölgelerin biyoelektrik aktivitelerini yansıtan kayıt sistemleri, yeterli bilgi elde etmeyi sınırlandırmaktadır. Ancak günümüzde video monitorizasyon sistemleri, telemetrik kayıtlar ve uyku EEG tetkikleri ile zamansal kısıtlamalar, gerek saçlı deri üzerine elektrod yerleştirme sistemlerindeki değişim ve gelişmeler, gerekse kafa içi (nazofarengeal, sfenoidal, foramen ovale veya kortikal) elektrot uygulamaları ile de alansal kısıtlamalar büyük ölçüde giderilmeye çalışılmaktadır (23).

Epileptik değarjlar EEG'nin aşırı senkronizasyonunu ifade etmektedir. EEG'deki değarjlar ise epileptik nöbetin imzası sayılmaktadır. Absans nöbetlerde EEG'de saniyede 3-4 ritmik diken-dalga kompleksi görülürken, jeneralize tonik-klonik nöbetlerde diken-dalga kompleksine rastlanmamaktadır. Bir nöbet başlarken EEG'deki ilk değişiklik, düşük amplitüdlü desenkronize dalgalar (25). Tonik-klonik nöbette bunu saniyede 15-25 frekanslı keskin dalgalar izlemektedir. Nöbetten sonra EEG dalgalarının düzleştidiği ve kontrole göre daha yavaş dalgaların olduğu görülmektedir. Nöbet karşılığı olarak ictus (ictus) terimi de kullanılmaktadır. Bu nedenle, nöbet sonrası dönem postiktal periyot, nöbetler arası zaman da interiktal periyot olarak adlandırılmaktadır. İnteriktal dönemde EEG normal olabileceği gibi davranışı etkilemeyecek ölçüde çok kısa süreli değarjlara da rastlanmaktadır. İnteriktal değarjlar epilepsinin beyindeki kaynağı hakkında bilgi vermektedir. Epilepsinin deneysel modellerinden elde edilen kayıtlar genellikle interiktal epilepsidekine benzemektedir. Ancak, davranış desteklemediği sürece, EEG'deki diken benzeri dalgaların tam olarak epilepsiyi gösterdiğini söylemek mümkün değildir. Diğer taraftan, interiktal dönemde EEG'de dikenlerin olmaması epilepsi olmadığı anlamına da gelmemektedir (24, 26).

İntakt insan beyinde hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme işlemlerini yapmak tıbbi etik açıdan mümkün olmadığı için deneysel modeller üzerinde çalışılmaktadır. Bu modeller kullanılarak epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ile diğer özellikleri hakkında bilgi edinilmesi ve daha etkili antiepileptik ilaçların geliştirilmesi amaçlanmaktadır (24). Bu nedenle fizyolojik mekanizmaların anlaşılması için hayvan deneyleri ve epilepsi çalışmaları için ise hayvan modelleri ideal yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır (27).

EGB 761'in Alzheimer hastalığı diğer demans türleri, inme, miyokardiyal iskemi, trombozis ve birçok farklı hastalık üzerindeki olumlu etkileri klinik ve deneysel olarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (28-30). Bununla birlikte EGB 761 ve diğer Ginkgo ürünlerinin epilepsiyle bağlantısının olabileceği birkaç klinik ve deneysel çalışmada ileri sürülmüştür. Klinik bir çalışmada daha önce takip edilmekte olan yaşlı iki epilepsi hastasında EGB 761 kullanılmaya başlandıktan 2 hafta sonra daha sık nöbetlerin görüldüğü, ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra ise nöbetlerin normale döndüğü bildirilmiştir (31). Diğer bir çalışmada daha önce epileptik nöbet geçirmemiş ve ailesinde herhangi bir epilepsi hikayesi bulunmayan bir hastada, bir miktar ginkgo fıncığı tükettikten 4 saat sonra kusma ve konvülsiyonların başladığı rapor edilmiştir (32). Çiğci ile tavşanlarıyla yapılan bir deneysel çalışmada ise EGB 761'in epileptogenez sürecini tetiklediği belirlenmiştir (33). Bununla birlikte fareler üzerinde gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada, pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, 100 mg/kg EGB 761'in nöbetleri azalttığı bildirilmiştir (34). 2014 yılında laboratuvarlarımızda yapılan deneysel bir çalışmada ise 200 mg/kg EGB 761 dozunun PTZ ile indüklenen nöbetleri şiddetlendirdiği ve nöbete bağlı mortalitede artışa neden olduğu belirtilmiştir (35). Literatür bir bütün olarak değerlendirildiğinde, EGB 761'in özellikle demansla ilişkili bazı hastalık ve tıbbi sorunlarda oldukça geniş kullanım alanına sahip olduğu, fakat yine literatürden anlaşıldığı kadarıyla bu özütün kullanımı ile doğrudan bağlantılı olarak epileptik nöbetleri tetikleme veya nöbet yatkınlığını artırma potansiyelinde bulunduğu görülmektedir. Bu konuda yapılmış az sayıdaki çalışmada EGB 761'in prokonvülzan potansiyele sahip olabileceği bildirilirken diğer bir çalışmada ise antikonvülzan etkisinden bahsedilmektedir. Oldukça yaygın bir kullanım alanına sahip olan EGB 761'in epilepsi ile ilişkisinin yapılacak yeni çalışmalar ile netleştirilmesi gerekmektedir.

Antiepileptik ilaçlar, MSS'ne zarar vermeksizin ve solunumu deprese etmeksizin epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılmakta olan, ancak epilepsi hastalarının % 60-70'i üzerinde etkili olabilen ilaçlardır (36). Antiepileptik ilaçlar genellikle sinapslardaki iletimi engelleyerek yüksek frekanslı düzensiz deşarjların yayılmasını bloke etmekte ve böylece nöbet oluşumunu engellemektedir (36). Sodyum valproat insanda jeneralize ve parsiyel epilepsi tiplerinde kullanılan antiepileptik bir ajandır (37). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde kullanılan topiramat ise parsiyel başlangıçlı veya jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı kullanılmaktadır (38, 39). Sunulan çalışmada EGb 761'in epileptiform aktivite üzerindeki etkisini daha detaylı ve karşılaştırmalı olarak inceleyebilmek için birinci ve ikinci jenerasyon antiepileptik ilaçlar olan sodyum valproat ve topiramatin kullanılması planlanmıştır.

Sunulan çalışma kapsamında erkek Wistar sıçanlarda PTX ile oluşturulan epileptiform aktiviteye 14 gün boyunca 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda uygulanan EGb 761'in etkisinin elektrofizyolojik yöntemle araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında açık alan testi kullanılarak EGb 761'in sıçanların lokomotor performanslarına etkisi de değerlendirilmiştir. Ayrıca iki ayrı gruba 300 mg/kg sodyum valproat ve 100 mg/kg topiramat uygulanarak EGb 761'in epileptik nöbetler üzerindeki etkisi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Literatürde PTX ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde EGb 761'in etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmadığından sunulan yüksek lisans tezi özgün bir değere sahiptir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. *Ginkgo biloba*

Çin’de eski bir geçmişe sahip olan *Ginkgo biloba*, özellikle Asya kıtasında tamamlayıcı tıp uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda standardize yaprak ekstraktı (EGb 761) dünya genelinde ilaç ve besin takviyesi olarak yoğun bir şekilde tüketilmektedir (2). EGb761’in hafızayı güçlendirici, kan dolaşımını artırıcı etkilerinin yanı sıra Alzheimer hastalığında faydalı olduğu bildirilmiştir (1). EGb 761’in antioksidan etki, trombosit aktive edici faktörün inhibisyonu, sinyal iletiminde değişiklikler ve glukokortikoid sentezinin inhibisyonunu da içeren çeşitli farmakolojik olaylara aracılık ettiği ifade edilmiştir (40, 41).

4.1.1. *Ginkgo biloba*’nın Tarihi

Ginkgo biloba günümüzde varlığını sürdüren ve herhangi bir yakın akrabası olmayan eşsiz bir ağaçtır (42). Ginkgo, 170 milyon yıl önce Jurassic dönemde ortaya çıkan *Ginkgoaceae* ailesinden geriye kalan tek üyedir ve bu yüzden “yaşayan fosil” olarak adlandırılmaktadır (43). En eski ağaç türü olduğuna inanılan *Ginkgo biloba*, bin yıldan fazla yaşayabilmektedir (44; Şekil 1).



Şekil 1. *Ginkgo biloba* ağacı, yaprak ve tohumları (44)

Doğal yaşam alanı Çin, Japonya ve Kore olmasına rağmen günümüzde Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Arjantin’de yaprakları ve tohumları için geniş ölçüde yetiştirilmektedir (45, 46). Kurutulmuş yapraklardan elde edilen tıbbi ekstraktlar geleneksel Çin tıbbında çeşitli amaçlar için 5 bin yıldan beri kullanılmaktadır (47). Günümüzde Avrupa ve Amerika’da en yaygın kullanılan bitkisel kaynaklı tıbbi ürünlerden birisidir (48). *Ginkgo biloba* yaprak ekstraktları film kaplı tabletler, oral sıvılar ve enjekte edilebilir solüsyonlar şeklinde kullanılabilmektedir (49).

4.1.2. *Ginkgo biloba* Yaprak Ekstraktı (EGb 761)

Ginkgo biloba yaprak preparatları Tebonin ticari adı altında Alman şirketi Dr. Willmar Schwabe tarafından 1965’lerde Batı dünyasına tanıtılmıştır (50). Daha sonraki yıllarda Schwabe şirketi, Fransız şirketi Beaufour-Ipsen ile işbirliği yapmış ve birlikte EGb 761 olarak adlandırdıkları standart bir *Ginkgo biloba* ekstraktı geliştirmişlerdir (51).

EGb 761 ekstraktı hazırlamak için *Ginkgo biloba* yaprakları henüz yeşilken hasat edilmekte ve kurutulmaktadır. Kurutulan yapraklar 15 adımlık bir ekstraksiyon sürecine tabi tutulmaktadır (52). Standardize edilmiş EGb 761 ekstraktı % 24 flavanoid glikozitleri (kuarsetin, kempferol, isorhamnetin, vb.), % 6 terpenoidleri (% 3.1 ginkgolid A, B, C, J ve % 2.9 bilabolid), % 5-10 organik asitleri ve diğer bileşenleri içermektedir (42). Alerjik, immünotoksik ve diğer istenmeyen özelliklere sahip alkilfenol ve alkilbenzoik asit türevleri ekstraktan tamamen uzaklaştırılmaktadır (53). EGb 761’in ginkgo flavonu, aglikonları, biflavonoidleri, kateşinleri, poliprenoller, steroidleri ve proteinleri içermediği iddia edilmektedir (54, 55).

4.1.3. EGb 761’in Biyolojik Etkileri

Modern araştırma tekniklerinin gelişmesiyle birlikte ginkgonun farklı bileşenlerinin biyolojik aktivitesi ile ilgili çalışmalar artmış ve son zamanlarda farmasötik değerinin daha çok farkına varılmıştır (47). Belirlenen terapötik ve farmakolojik etkiler ekstraktta bulunan terpenoid ve glikolidler gibi bileşenlerden kaynaklanmaktadır (52). EGb 761’in bazı biyolojik etkileri aşağıda sıralanmıştır:

- Serbest radikal temizleme etkinliğine sahiptir (56).
- Trombosit agregasyonunu önleyici etkilere sahiptir (4).
- Endotel kaynaklı gevşetici faktörü (EDRF) uyarak arter, ven ve kapillerde kan dolaşımını artırmaktadır (57).

- Nöronal plastisiteyi artırmaktadır (7, 56).
- Terpenoidler ve ginkgolidler sayesinde nöroprotektif ve anti-inflamatuvar etkiler sergilemektedir (58).

4.1.4. EGb 761'in Etki Mekanizmaları

Günlük 240 mg EGb 761'in oral dozunun presenil ve senil primer dejeneratif demans görülen Alzheimer tipinde ve multi etkileşimli demans üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (59). EGb 761'in plazmada süperoksit dismutaz aktivitesini azalttığı ve hipokampal CA1 bölgesinde nöroprotektif etki segilediği için vasküler demansta faydalı olabileceği belirtilmiştir (60).

İskemi, travmatik beyin hasarı, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında nöronal hücreler oksidatif stresten ölmektedir (61). Birçok çalışmada, çok fonksiyonel bir antioksidan bileşene sahip EGb 761'in oksidatif strese karşı koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (62). Bir çalışmada EGb 761'in oksidatif stres altında nöronal hücrelerin hayatta kalma oranını artırdığı bildirilmiştir. Hücrelere 60 dakika önce ve oksidatif stres başladıktan 60 dakika sonra EGb 761 eklenmiştir. Oksidatif stres öncesi EGb 761'in optimum hücre koruyucu etkiye sahip olduğu, oksidatif stres sonrasında ise az derecede olsa hücrelerin hayatta kalma oranını artırdığı bulunmuştur (63).

Ginkgo biloba yaprak ekstraktı eritrosit deformalitesini artırma ve eritrosit agregasyonunu azaltma yoluyla kanın vizkositesini azalttığı ve böylece kan akımını artırdığı bildirilmiştir (64). *Ginkgo biloba* yaprak ekstraktı vasküler etkilerini, kan damarlarındaki düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olan nitrik oksit (NO) aracılığıyla düzenleyebilmektedir. NO'nun, kültür ortamındaki endotel hücrelerinden prostasiklin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (60, 64).

Stres epinefrin, norepinefrin ve kortikosteron konsantrasyonlarının dolaşımda artmasına neden olmaktadır (65). Ratlarla yapılan bir çalışmada EGb 761'in ACTH (adrenokortikotropik hormon), kortikosteron, norepinefrin ve epinefrin hormonlarının plazma ve hipofizyal portal kan konsantrasyonların önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (66). EGb 761 hipotalamustan kortikotropin serbestletici hormon ve arjinin vazopressin ve ayrıca hipofizden ACTH salınımını azaltmada rol oynadığı saptanmıştır (57, 67).

4.2. Elektroensefalogram (EEG)

1875 yılında Richard Caton beyindeki elektriksel aktivitenin varlığını ilk kez tavşan ve maymun deneylerinde, yansıtıcı galvanometre kullanarak göstermiştir (68). Saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar ile beyin biyoelektriksel aktivitesinin EEG ile kaydı ilk kez 1929 yılında Hans Berger tarafından gerçekleştirilmiştir (69).

EEG beyin korteksindeki senkronize postsinaptik potansiyellerden kaynaklanan ve saçlı deri yüzeyinden kaydedilebilen biyoelektriksel aktivitedir. ECoG ise beyin korteksi yüzeyinden elektrotlarla beyin dalgalarının doğrudan kaydedilmesidir. İnsanda uyku-uyanıklık ve rüya gibi fizyolojik ve epilepsi gibi patofizyolojik olaylar üzerinde araştırmalar yapılabilmesi için büyük hücre gruplarının aktivitesi bu yolla kaydedilebilmektedir. Ayrıca elde edilen kayıtlardan nörolojik hastalıkların teşhisi için faydalanılabilmektedir. Bu yöntem beyin yapısal özelliklerinden ziyade fonksiyonel durumunu yansıtmaktadır ve bu nedenle yapısal görüntüleme yöntemlerindeki (BT ve MR gibi) gelişmelere rağmen halen daha önemini korumaktadır (70).

4.2.1. EEG'nin Kaynağı

Saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin çoğu piramidal hücrelerdeki toplam sinaptik potansiyellerin ekstrasellüler akımlarla ilişkisinin sonucudur (70). Bu nöronlar birkaç nedenle özellikle buna uygundur:

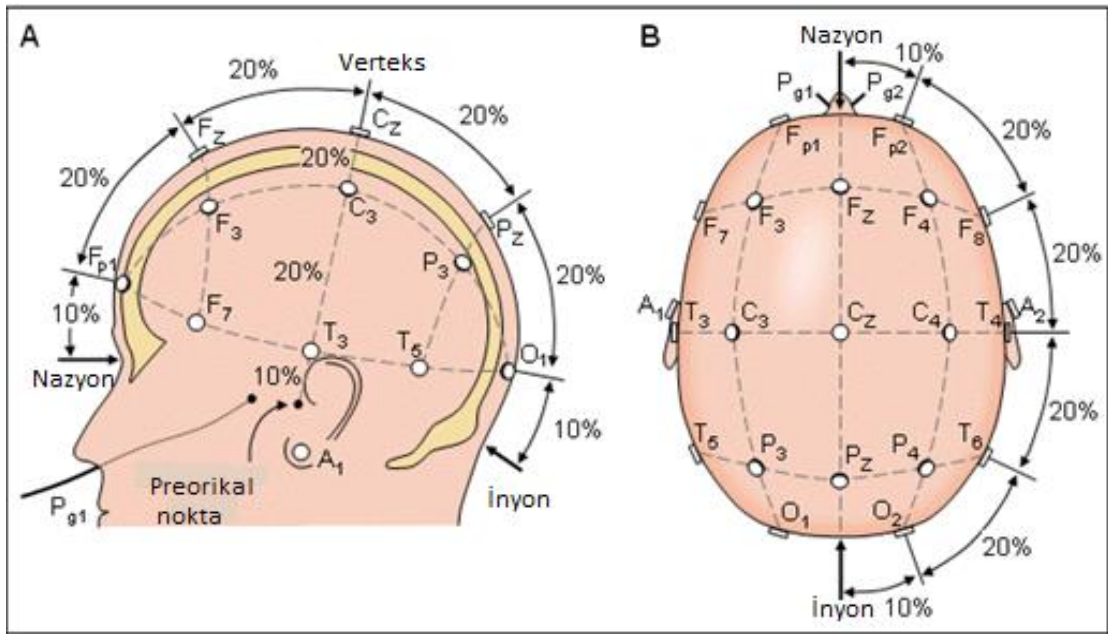
- Piramidal nöronların dendritleri korteksin hemen hemen tüm katmanlarına yayılmaktadır ve korteksin derin katmanlarındaki hücre gövdelerinde ya da korteksin yüzeysel katmanlarındaki dendritlerde postsinaptik olarak meydana gelen akımların kolayca yayılmasını sağlamaktadır.

- Bu nöronlar birbirlerine sıkıca bağlanmış ve paralel şekilde dizilmiştir. Bu dizilim her bir nöron tarafından oluşturulan akımların uzamsal toplanmasını kolaylaştırmaktadır.

- Bu nöron kümeleri benzer sinyaller almakta ve benzer yön ve zamanlamada potansiyel değişimler şeklinde yanıt vermektedirler. Bu nöronlarca üretilen akımlar ekstrasellüler ortamda toplanmakta ve akımların çoğu korteks ile sınırlı kalmaktadır. Ancak küçük bir kısmı beyin zarları, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kafatası yolu ile saçlı deriye ulaşmaktadır. Saçlı deriye ulaşan potansiyel değişimler genellikle 10-100 μV 'luk amplitüde sahiptir ve iki elektrot arasında kaydedilerek EEG'yi oluşturmaktadır (71).

4.2.2. EEG Kayıt Yöntemi

Tamamen ağrısız ve zararsız bir inceleme yöntemi olan EEG ile normalde çok zayıf olan elektriksel potansiyeller saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrotlarla kaydedilmekte ve amplifikatörlerle güçlendirilmektedir (70). Bu süreçte gümüş-gümüş klorür (Ag/AgCl) veya altın elektrotlar tercih edilmekte fakat diğer elektrot materyalleri (kalay gibi) ile de yeterli kayıt elde edilebilmektedir (71). Elektrodların yerleştirileceği noktalar uluslararası 10-20 sistemine göre belirlenmektedir (70, 72; Şekil 2).



Şekil 2. Uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotların yerleştirildiği bölgelerin soldan (A) ve başın yukarisından (B) görünümü. A: Kulak memesi, C: santral, Pg: nazofaringeal, P: parietal, F: frontal, Fp: frontal kutup, O: oksipital (72)

EEG'yi kaydetmek için iki tip elektrot kullanılmaktadır. Bunlardan biri aktif elektrottur ve kayıt alınacak alana yerleştirilmektedir. Referans (indifferent) elektrot olarak adlandırılan diğer elektrot ise aktif elektrottan uzak bir bölgeye, potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir bölgeye (kulak memesi gibi) yerleştirilmektedir. Genellikle belli bir şemaya göre frontal, parietal, oksipital ve temporal lobların üzerinde kafatasına yerleştirilen kaydedici elektrotların yanı sıra özel durumlar için nazofaringeal veya sfenoidal elektrotlar kullanılarak medyal temporal lobdaki aktivitenin kaydı

kolaylaştırılmaktadır. Bu işlem, özellikle epileptik nöbetlerin limbik sistemle ilgili olduğu tahmin edilen durumlarında büyük önem arz etmektedir (73).

4.2.3. EEG'nin Değerlendirilmesi

EEG'nin değerlendirilebilmesi için öncelikle normal EEG'nin temel özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Her EEG çekiminden önce temel bazal aktivite incelenmektedir. Çünkü normal temel aktivite yaş, uyanıklık ve açlık gibi bazı fizyolojik durumlarla çok belirgin farklılıklar arz etmektedir. Üç aylık bir bebek için normal sayılan aktivite 3 yaşında bir çocuk için patolojik olabilmekte ya da derin uykuda olan bir erişkinin EEG aktivitesi aynı kişi uyanırken görüldüğünde ciddi bir patolojik bulgu anlamına gelebilmektedir (70).

EEG'nin yanlış yorumlanmasına neden olan en yaygın durumlardan birisi serebral kaynaklı olmayan artefaktlardır. Artefaktlar, EEG kaydı esnasında gerçekleşen göz hareketleri, kas etkinliği, elektrot kayması ve terleme gibi çeşitli mekanik veya elektriksel potansiyel değişimlerinin bir sonucudur (70, 71).

4.2.4. EEG'de Görülen Dalga Tipleri

Normal bir insanda saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz, yükseklikleri ise 20-100 μ V kadardır. Kafatası ve deri EEG dalgalarının yüksekliğinde azaltıcı bir faktördür. EEG dalgalarının hem frekansı hem de yüksekliği oldukça karmaşık bir yapı göstermekte ve çeşitli durumlarda değişebilmektedir. Örneğin ergindeki alfa modeli ancak buluş çağında kesin şeklini almaktadır. Temel EEG etkinliği alfa, beta, teta ve delta dalgalarından oluşmaktadır (73, 74; Şekil 3).

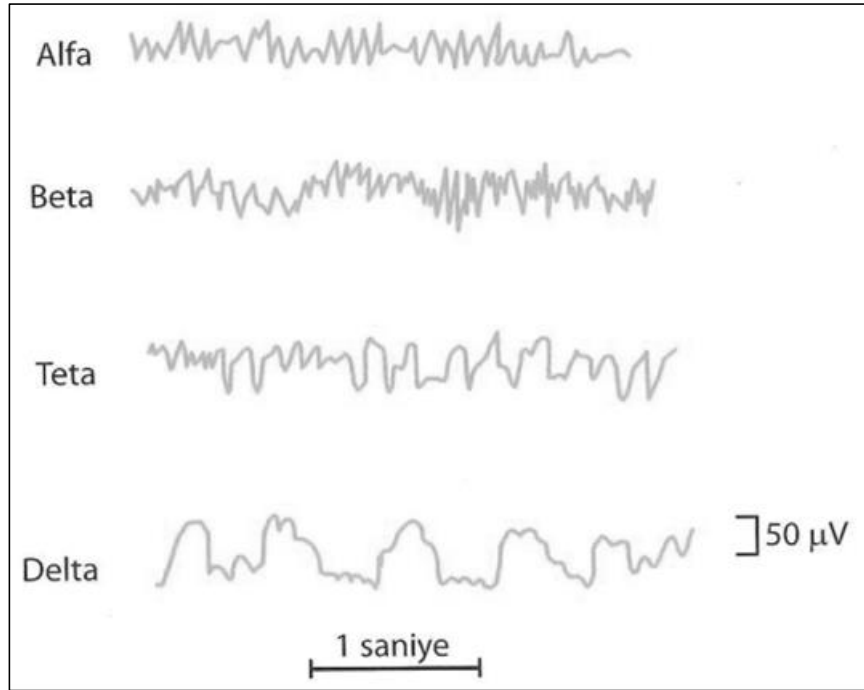
Alfa dalgaları, saniyede 8-13 Hz frekansa sahip ritmik dalgalardır. Sakin ve dinlenme durumundaki genç uyanık erişkinlerin hemen hemen tümünün EEG'sinde bulunmaktadır. Alfa dalgalarına, bazı hastalıklarda EEG'nin değiştiğini gösteren Hans Berger'in adına izafeten "Berger ritmi" de denilmektedir (73). Bu dalgalar en güçlü olarak oksipital bölgeden ölçülmekle birlikte, parietal ve frontal bölgelerde de gözlenmektedir. Genlikleri genellikle 50 μ V civarındadır (74). Gözler açıldığında ve duyuşsal uyaranlar alındığında veya zihin bir problemle meşgul olduğunda alfa ritmi kaybolmaktadır. Bu durum alfa blokajı ya da desenkronizasyon olarak adlandırılmaktadır (73).

Beta dalgaları, EEG'nin en küçük (2-20 μ V) ancak en yüksek frekanslı (13-30 Hz) dalgalarıdır. Başlıca beynin parietal ve frontal alanlarından bu bölgelerin özgül

aktivasyonu sırasında kaydedilmekte ve beynin hasara uğrayan bölgelerinde azalmakta veya tamamen kaybolmaktadır (73, 74).

Teta dalgaları, frekansı 4-7 Hz, yüksekliği 20-100 μ V olan yavaş dalgalardır (73). Özellikle çocukların parietal ve temporal bölgelerinde gözlenmekle birlikte, bazı erişkinlerde hayal kırıklığı gibi duygusal stres koşullarında da ortaya çıkabilmektedir. Teta dalgaları sıklıkla beynin dejeneratif bozuklukları olmak üzere birçok beyin hastalıklarında da oluşmaktadır (74).

Delta dalgaları, EEG frekansı en az (0.5-4 Hz) ve yüksekliği (20-200 μ V) en fazla olan dalgalardır. Erişkinde frontal bölgede, çocuklarda ise oksipital bölgede daha belirgin olarak gözlenmektedir (73). Derin uykuda, çocukluk döneminde ve ciddi organik beyin hastalıklarında kaydedilmektedir (74).



Şekil 3. Alfa, beta, teta ve delta frekans bandlarına ayrıştırılmış EEG sinyalleri (74)

4.3. Epilepsi

Epilepsi dünya çapında populasyonun yaklaşık olarak % 0.5-1'ini etkileyen yaygın görülen nörolojik hastalıklardan birisidir (75). Epilepsi bilinç, algı ve hareketin bozulması, zihinsel fonksiyonların zayıflaması ya da bu belirtilerin birkaçının kombinasyonu şeklinde belirtilere sahip, kortikal nöronlarda tekrarlayan ani, aşırı ve

senkron deşarjlarla karakterize nöbetlerden oluşan bir hastalıktır. Nöbet problemlerinin üçte ikisinden fazlası çocukluk çağında ve ikinci olarak yaşlılarda başlamaktadır. Epilepsi ortalama ömür uzunluğunu önemli ölçüde değiştirmemekte fakat nöbetler yönetilemediğinde yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkilemektedir (76).

Epilepsi sözcüğünün eski Yunan dilindeki "epilepsia" dan türediği ve nöbet anlamına geldiği bilinmektedir (70). Epilepsinin varlığı ile ilgili en eski ayrıntılı açıklama Milattan Önce 2. yüzyıldan kalan Babil metinlerinde bulunmuştur. Babillilerin beyin fonksiyonları ya da patolojisi ile ilgili bir bilgisi olmadığı için nöbetlere vücudu istila eden şeytanın neden olduğunu düşünmüşlerdi (77). Milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat kutsal hastalık anlamına gelen "sacred disease" tanımını kullanmış ve diğer birçok şiddetli hastalık gibi bu hastalıkta da beynin hastalığın merkezi olduğunu ilk kez ifade eden kişi olmuştur (78). 1849 yılında Faraday'ın elektromanyetizmadaki en son keşiflerinden etkilenen Todd, klinik gözlemlerine ve nöroanatomî, nörofizyoloji ve nöropatoloji bilgilerine dayanarak epilepsinin ilk elektriksel teorisini keşfetmiş ve ayrıca deşarjlar ile "nervous polarity" den bahsetmiştir (77, 79). 1869 yılında Hughlings Jackson epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmıştır. Jackson'un klasik tanımlamasına göre epilepsi gri maddenin zaman zaman ortaya çıkan ani, aşırı ve hızlı lokal deşarjlarıdır (80).

4.3.1. Epilepsinin Epidemiyolojisi

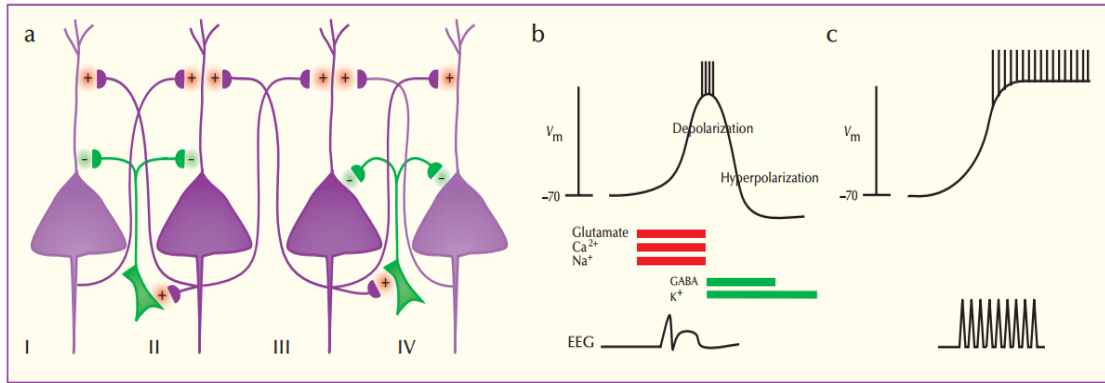
Dünya Sağlık Örgütü'nün 2009 verileri dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası olduğunu bildirmektedir (81). Aktif epilepsi prevalansı yüksek gelirli ülkelerde 5-8/1000 iken düşük gelirli ülkelerde 10/1000'dir. Kırsal bölgelerde ise daha yüksek oranların görüldüğü bildirilmiştir (82, 83). Bölgesel farklılıklar muhtemelen enfeksiyonlar ve yetersiz prenatal durumları kapsayan epilepsinin risk faktörlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (84). Gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı 24-53/100000 iken gelişmekte olan ülkelerde prospektif olmayan birkaç çalışmaya dayanarak 49.3-190/100000 olduğu bildirilmiştir. Epilepsi her yaşta görülebilmektedir fakat özellikle yaşamın ilk yıllarında ve 65 yaş sonrası epilepsi insidansı yüksek iken yetişkinlik döneminde daha düşük düzeydedir (85).

4.3.2. Epilepsinin Elektrofizyolojik Temelleri

EEG'de yüksek voltajlı intermitan negatif dalgaların ortaya çıkması, deneysel olarak oluşturulan fokal epilepside görülen ilk anormalliktir. İnteriktal diken (spike)

olarak adlandırılan bu dalgalar, insan EEG'sindeki nöbetler arasında görülen dalgalara benzemektedir. Sıklaşan interiktal dalgaları uzun süreli yavaş negatif bir dalga izlemektedir. Hızlı dalga (spike) ile yavaş negatif komponentinin ikisine birden interiktal EEG paroksizmi denilmektedir. Epilepsinin elektrofizyolojik temellerinin aydınlatılmasında interiktal EEG paroksizmi uygun bir modeldir (73).

Epileptik nöbetler ve interiktal epileptiform EEG anormalliklerinin altında yatan “paroksizmal depolarizasyon şifti” (PDS) patofizyolojik hücrel bir olgudur (86, 87; Şekil 4). PDS’ler aksiyon potansiyellerinin ardından refraktör peryodun meydana gelmediği böylece uzun bir membran depolarizasyonu üreten ve hızla tekrarlanan hücrel olaylardır. İnteriktal spike senkronize olan çok sayıda nöronlardaki PDS’lerden kaynaklanmaktadır. Bir ya da daha fazla beyin bölgesinde çok sayıda nöronun senkronizasyon sonucu birlikte ateşlenmesi ile aralıksız olarak PDS oluşturulduğunda elektroklinik bir nöbet meydana gelmektedir. İnteriktal ve iktal birimin temelini büyük olasılıkla tekrarlayan nöronal ateşleme oluşturmaktadır (88).



Şekil 4. Paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS). B’de üst trasede görüldüğü gibi sürekli membran depolarizasyonu esnasında anormal aksiyon potansiyellerini oluşturacak PDS meydana geldiğinde olay sadece mikroelettrotlarla saptanabilir. Glutamat konsantrasyonundaki artış katyon oluşumuna neden olurken, sonrasında GABA (Gamma-amino butirik asit) konsantrasyonundaki artış potasyum akımına yol açmaktadır. A’da gösterildiği gibi çok sayıda nöronda PDS’ler 200 milisaniyeden daha az bir sürede senkronize olduğunda, B’de alt trasede gösterildiği gibi elektriksel potansiyeller spike-dalga kompleksi şeklinde summasyon yapabilmektedir. Saniyelerce veya daha uzun süre boyunca senkronize olan çok sayıda nöronda PDS’lerin sürekli tekrarlayan ateşlenmesi sonucunda C’deki gibi elektrografik bir nöbet meydana gelmektedir (87).

Epileptik bir nöbet sırasında beyindeki nöronlarda hipersenkron ve tekrarlayıcı aktivasyon meydana gelmektedir. EEG’de görülen diken artmış eksitasyonu, dikenli izleyen yavaş dalga ise inhibisyonu göstermektedir. Özetle, fokal kortikal bir nöbet aktivitesinin oluşabilmesi için ilgili nöronlarda iki temel patofizyolojik özellik olan hipereksitabilite ve senkronizasyon birlikte bulunmalıdır. Nöbet aktivitesinin yayılması ise eksitasyon alanını çevreleyen inhibitör nöronların inaktivasyonu (çevresel inhibisyon alanının kaybı) ile gerçekleşmektedir (70).

4.3.3. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

İlk olarak 1960’larda, epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasına ilişkin temeller atılmıştır. Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği (ILAE) sınıflandırma komisyonunun çalışmaları sonucunda hazırlanan ve halen kullanılmakta olan 1981 yılındaki “*Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması*” ve 1989 yılındaki “*Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması*” başlıklı tanımlama ve değerlendirmeler tüm dünyada kabul görmüş ve evrensel bir dil olmuştur (89). Tablo 1’de 1981 yılındaki nöbetlerin sınıflandırılması gösterilmiştir ve Tablo 2’de ise 2010 yılında ILAE tarafından son şekli verilen “*Nöbetlerin Sınıflandırılması*” verilmiştir. Tablo 3; 1989 yılındaki epilepsinin sınıflandırılması gösterilmekte ve Tablo 4’te ise 2010 yılında ILAE tarafından yapılan epilepsi sınıflandırma önerisi sunulmuştur.

Sınıflandırma bir hastanın uygun bir şekilde takibinin belirlenebilmesi için büyük önem taşımaktadır ve etiyoloji, tedavi ve prognoz hakkında bilgi sağlamaktadır. Epilepsinin modern sınıflandırılması nöbetlerin nasıl başladığına dayanmaktadır. Epileptik nöbetler, nöbet başlangıcında deşarjların beyin tamamını (jeneralize nöbet) veya bir kısmını (parsiyel nöbet) kapsayıp-kapsamadığına göre iki geniş kategoriye ayrılmaktadır. Ayrıca her kategori nöbet sırasında hasta tarafından sergilenen belirtilere bağlı olarak alt bölümlere ayrılmaktadır (76).

Tablo 1. ILAE 1981 nöbetlerin sınıflandırılması (90)

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

Tablo 2. ILAE 2010 nöbetlerin sınıflandırılması (91)

I. FOKAL NÖBETLER
A. Bilinç veya farkındalık bozulmaksızın 1. Motor veya otonomik komponentlerin gözlemlenebildiği 2. Sadece subjektif duysal veya psikik fenomenli B. Bilinç veya farkındalığın bozulduğu C. Bilateral konvulziv bir nöbete dönüşebilen
II. JENERALİZE NÖBETLER
A. Tonik-klonik nöbetler B. Absans nöbetler 1. Tipik absans 2. Atipik absans 3. Diğer özelliklere sahip absans a) Miyoklonik absans b) Göz kapağı miyoklonisi C. Miyoklonik 1. Miyoklonik 2. Miyoklonik atonik 3. Miyoklonik tonik D. Klonik E. Tonik F. Atonik G. Tanımlanamayan 1. Epileptik spazmlar

Tablo 3. ILAE 1989 epilepsinin sınıflandırılması (92)

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

Tablo 4. ILAE 2010 epilepsi sınıflandırma önerisi (91)

ORGANİZASYONEL GRUP	ELEKTROKLİNİK SENDROM
Yeni doğan başlangıçlı grup	Benign ailevi neonatal epilepsi Erken miyoklonik ensefalopati
Bebeklik dönemi başlangıçlı grup	Toplu fokal nöbetleri olan bebeklik dönemi epilepsisi West sendromu Bebeklik dönemi miyoklonik epilepsi Benign bebeklik dönemi epilepsisi Benign ailevi bebeklik dönemi epilepsisi Dravet sendromu İlerlemeyen hastalıklarda miyoklonik ensefalopati
Çocukluk dönemi başlangıçlı grup	Febril nöbetler Panayitopulus sendromu Miyoklonik atonik (öncelikli astatik) nöbetleri olan epilepsi Sentrotemporal dikenlere sahip benign epilepsi Otozomal-dominant naktüral frontal lob epilepsisi Geç başlangıçlı çocukluk dönemi oksipital epilepsi (Gastaut türü) Miyoklonik absanslı epilepsi Lennox-Gastaut sendromu Uyku esnasında sürekli diken-dalga görülen epileptik ensefalopati Landau-Kleffner sendromu Çocukluk çağı absans epilepsi
Ergenlik-yetişkinlik dönemi	Juvenil absans epilepsi Juvenil miyoklonik epilepsi Yalnız jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan epilepsi İlerleyen miyoklonik epilepsi İşitsel özelliklere sahip otozomal dominant epilepsi Diğer ailevi temporal lob epilepsiler
Belirli bir yaş ilişkisi daha az olan grup	Değişken odaklara sahip ailevi fokal epilepsi Refleks epilepsiler
Belirgin gruplaşma	Hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi Rasmussen sendromu Hipotalamik hamartomalı gelastik nöbetler
Tanısal kategorilerin hiçbirine girmeyen epilepsiler	
Yapısal-metabolik nedenlerle oluşan epilepsiler	
Nedeni bilinmeyen epilepsiler	
Geleneksel olarak tanısı konulmayan epileptik nöbetler	Benign neonatal nöbetler Febril nöbetler

4.3.4. Deneysel Epilepsi Modelleri

İntakt insan beyinde hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme işlemlerini yapmak tıbbi etik açıdan mümkün olmadığı için deneysel modeller üzerinde çalışılmaktadır. Bu modellerle birlikte epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ile diğer özellikleri hakkında bilgi edinmek ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirebilmek amaçlanmaktadır (24). İnsandaki farklı epilepsi tipleri ile benzer özellikte olan gerek genetik, gerekse kimyasal ajanlar kullanılarak ve ayrıca lezyonlar oluşturularak çok sayıda farklı deneysel model geliştirilmiştir (93). Epilepsinin hayvan modelleri, genellikle hem normal hem de anormal beyin fonksiyonunun temel nöronal

mekanizmalarını araştırmak maksadıyla kullanılmaktadır (94). Epilepsinin hücresele mekanizmalarını araştıran çalışmalar da hipersenkronizasyon mekanizmasının anlaşılmasına, hücresele ve aç uyarılabilirliğinin değerlendirilmesine odaklanılmıştır (95).

Her hayvan modeli epilepsinin farklı türünü yansıtmaktadır. Ayrıca her model spesifik çalışmanın amacına özgüdür ve bu amaca yönelik uygun hayvan modeli seçilmektedir (96). İdeale bir epilepsi modeli şu özelliklere sahip olmalıdır:

- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalı,
- Nöbetler epileptik insanlarda görülen nöbetlere benzemeli,
- Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi türündekine benzemeli,
- Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak 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 (24).

Elliden fazla deneysel nöbet modeli bulunmakla birlikte başlıca kullanılan nöbet modelleri; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler ve status epileptikus modeller olarak sınıflandırılmaktadır (24, 26; Tablo 5).

4.3.5. Antiepileptik İlaçlar

Epileptik nöbetleri önlemek amacıyla ilk olarak 1857'de potasyum bromür kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte bugünkü anlamda epilepsi tedavisi 1912 yılında fenobarbital ve 1937 yılında fenitoinin bulunması ve klinikte kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir (15). “Antikonvülzan ilaçlar” olarak da bilinen antiepileptik ilaçların özellikle epileptik nöbetleri önlediği bilinmekte ve bu nedenle epilepsi hastalarının büyük bir bölümü bu ilaçlardan faydalanmaktadır (76, 97). Antiepileptik ilaçlar aynı zamanda epileptik olmayan farklı durumlarda da fayda sağlamakta ve migren, nöropatik ağrı ve bipolar afektif bozukluk tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antiepileptik ilaçlar tremor, miyotoni, distoni, anksiyete bozuklukları, şizofreni, huzursuz bacak sendromu, sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu ve alkol bağımlılığı tedavisinde de faydalı olabilmektedir (97).

Tablo 5. Deneysel epilepsi modelleri (24)

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

Bir ilacın antiepileptik aktiviteyi ortaya çıkarması için beyin de iyon kanallarını, nörotransmitter taşıyıcılarını ve nörotransmitterlerin metabolik enzimlerini kapsayan hedef moleküller üzerinde etki göstermesi gerekmektedir. Bu etkileşimler sonuçta nöronların birst özelliğini değiştirmeli ve lokalize nöronal topluluklarda ki senkronizasyonu azaltmalıdır. Antiepileptik ilaçlar, davranışsal nöbet aktivitesinin ortaya çıkmasını sağlayan, anormal ateşlemenin uzak bölgelere yayılmasını engellemektedir. Ayrıca bu ilaçlar eksitator ve inhibitör sinir iletimini düzenlemekte ve böylece birst aktivitesini baskılayabilmektedir (97).

Antiepileptik ilaçlarla ilgili olarak, 1990’lardan önce keşfedilen birinci jenerasyon (klasik) ilaçlar, 1990’lardan sonra keşfedilen ikinci jenerasyon (yeni) ilaçlar ve ciddi yan etkilere sahip oldukları için ve günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılmayan geleneksel olmayan ilaçlar şeklinde 3 grup altında toplanarak bir sınıflandırmaya tabi tutulmuştur. Birinci jenerasyon ilaçlara karbamazepin, klonozepam, etosüksimid, fenobarbital,

fenitoin, primidon; ikinci jenerasyon ilaçlara felbamat, gabapentin, lamotrigin, levetirasetam, okskarbazepin, tiagabin, topiramet, zonisamid, vigabatrin ve üçüncü gruptaki ilaçlara ise asetazolamid, bromidler, amantadin, mefenitoin, mefenobarbital, trimethadion örnek verilebilir(98, 99).

Epileptik nöbetlerin ilaç ile tedavisinde ki amaç minimal olumsuz yan etkilerle nöbetleri kontrol altına almaktır. Uygun antiepileptik ilaç seçmek için nöbet tipini teşhis etmek büyük önem arz etmektedir (37; Tablo 6). Bazı antiepileptik ilaçlar yanlış nöbet tipinde kullanıldığında nöbet aktivitesini artırabilmektedir (76). Sık kullanılan antiepileptiklerin etki mekanizmaları Tablo 7’de gösterilmiştir (100).

Tablo 6. Farklı nöbet tiplerinde kullanılan antiepileptik ilaçlar (37)

Fokal nöbetlere ve çoğu jeneralize nöbet tiplerine karşı etkili olanlar	Valproik asit Benzodiazepinler Fenobarbital Primidon Lamotrigin Levetirasetam Topiramet Zonisamid Rufiamid Felbamat
Sekonder jeneralize olan ya da olmayan fokal nöbetlere karşı etkili olanlar	Karbamazepin Fenotin Oksabazepin Eslikarbazepin asetat Tiagabin Lakosamid Gabapentin Vigabatrin
Absans nöbetlere karşı etkili olanlar	Etosüksimid

4.3.6. Epilepside EEG’nin Yeri

EEG epilepsi tanısının konulması, sınıflandırılması, nöbet başlangıç yerinin araştırılması ve hastaların izlenmesinde kullanılan en önemli yöntemdir (101). Zemin aktivitesinde saptanan belirgin asimetri veya yavaşlama, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) ve elektroklinik sendromlar hakkında bilgi vermektedir. Her EEG anomalisi epilepsi ile eşdeğer değildir ve normal bir EEG epilepsiyi dışlamamaktadır (70). Yaklaşık 20 dakika süreli, hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerinin de uygulandığı rutin EEG tetkikinde tek tetkikle epilepsi hastalarının yaklaşık % 50’sinde, tekrarlanan tetkiklerde % 80-85’inde, uyku aktivasyonu

uygulanmasında ise % 90-95’inde epilepsiye özgü patolojik aktiviteler saptanabilmektedir (23).

Tablo 7. Antiepileptik ajanların etki mekanizmaları (100)

Antiepileptik Ajanlar	Etki Mekanizmaları
Benzodiazepin	GABA’nın etkisini artırır Sürekli tekrarlayan ateşlemeyi azaltır
Karbamazepin	Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar Sürekli tekrarlayan ateşlemeyi sınırlandırır
Etosüksimid	T-tipi Ca ⁺⁺ kanal akımlarını azaltır Senkronize talamik ateşlemeyi bloklar
Felbamat	Glutamaterjik nörotransmisyonu inhibe eder GABA’yı güçlendirir Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar L-tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloklar
Gabapentin	GABA’nın analogu olmasına rağmen GABA reseptörlerine bağlanamaz Aminoasit taşıyıcıları bloke edebilir
Lamotrigin	Glutamat salınımını azaltır Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar
Levetiracetam	Etki mekanizması bilinmemektedir Nöbet eşliğini artırır ve tutuşturulmuş ratlarda nöbet yayılımını inhibe eder
Okskarbazepin	Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar Voltajla aktiflenmiş Ca ⁺⁺ akımlarını azaltır
Fenobarbital	GABA’nın etkisini artırır Sürekli tekrarlayan ateşlemeyi azaltır Voltaj bağımlı Ca ⁺⁺ akımlarını azaltır
Fenotin	Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar Ca ⁺⁺ akımlarını azaltır
Primidon	Sürekli tekrarlayan ateşlemeyi azaltır Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar
Progabide	GABA antagonisti
Remasemid	NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptör antagonisti Na ⁺ kanallarını inaktive eder
Tiagabin	Nöronal ve glial GABA-uptake inhibitörüdür
Topiramet	Na ⁺ kanal blokeri L-tipi Ca ⁺⁺ akımlarını azaltır GABA _A (Gamma-amino butirik asit A reseptörü) reseptöründe GABA’yı güçlendirir AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit)/ Kainat reseptörlerinin zayıf blokajı ile glutamaterjik nörotransmisyonun inhibisyonu Karbazik anhidrazın inhibisyonu
Valproat	Sentez artışı veya katabolizmada azalma yoluyla MSS’de GABA seviyesini artırır T-tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloklar Na ⁺ kanal inaktivasyonunu artırır
Vigabatrin	GABA alımını inhibe eder GABA-uptake inhibitörü
Zonisamid	Na ⁺ kanallarını bloke eder T-tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloklar GABA’nın etkisini artırır Karbazik anhidrazın inhibisyonu

Nöbetleri diğer tipteki paroksizmal ataklardan ayırmak için EEG bulguları dikkate alınmaktadır. Bu bulgular, EEG aktivitesinde, ister yaygın, isterse lokalize olsun, geçici paroksizmal değişiklikler olarak tanımlanan epileptik deşarjı oluşturmaktadır. Epileptik

deşarjın başlıca özellikleri, yüksek amplitüdlü ve ritmik olmasıdır. Bu iki özellik de nöron kümelerindeki anormal sayıdaki potansiyellerin aşırı senkronizasyonu sonucu gelişir ve dolayısıyla bir nöron popülasyonunun fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir. Epileptikdeşarj, birden fazla değişik nöronal kaynaktan oluşan bir ağdan doğan inhibitör ve eksitator uyarıların etkileşimi sonucunda kompleks bir şekilde meydana gelmektedir. En klasik formunda epileptikdeşarj, amplitüdü giderek artan, başlangıçta 10-20 Hz'lik hızlı aktiviteyi içermektedir. Nöbet ilerledikçe, bu hızlı ritim araya giren yavaş ritimlerle kesilmekte ve budeşarjın bitimine doğru gittikçe daha belirgin hale gelmektedir. Epilepsi tipine ve kayıt tekniklerine bağlı olarak başka birçok epileptikdeşarj paterni içermektedir (102). Absans nöbetlerde EEG'de saniyede 3-4 ritmik diken-dalga kompleksi görülmektedir. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerde diken-dalga kompleksine rastlanmamaktadır. Bir nöbete girilirken EEG'deki ilk değişiklik, düşük amplitüdlü asenkronize dalgalar (25). Tonik-klonik nöbette bunu saniyede 15-25 frekanslı keskin dalgalar izlemektedir. Nöbetten sonra EEG düzleşmekte ve kontroldekinden daha yavaş dalgalar görülmektedir. Nöbet karşılığı olarak ictus (ictus) kelimesi de kullanılmaktadır. Bu nedenle, nöbet sonrasında postiktal periyot; nöbetler arası zamana da interiktal periyot denilmektedir. İnteriktal dönemde EEG normal olabileceği gibi davranışı etkilemeyecek ölçüde çok kısa sürelideşarjlar da görülebilmektedir. İnteriktaldeşarjlar epilepsinin beyindeki kaynağı hakkında bilgi vermektedir. Epilepsinin deneysel modellerinden elde edilen kayıtlar genellikle interiktal epilepsidekine benzemektedir. Ancak, davranış desteklemediği sürece, EEG'deki diken benzeri dalgaların epilepsiyi gösterdiğini söylemek mümkün değildir. Diğer taraftan, interiktal dönemde EEG'de dikenlerin olmaması epilepsi olmadığı anlamına gelmemektedir (26). Epilepside EEG bulgularını değerlendirirken epilepsilerde görülen biyoelektrik patolojilerin sadece epilepsilere özgü olmadığı, beyni etkileyen çeşitli patolojilerin seyri sırasında da ortaya çıkabileceği, ayrıca normal kişilerde düşük oranda da olsa (yaklaşık % 2) benzer bulgulara rastlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (23).

EEG'de Görülen Epileptiform Deşarjlar

Epilepsi için karakteristik olan aktiviteler şu şekilde sıralanmaktadır:

- Diken,
- Keskin dalga,
- Diken-yavaş dalga,

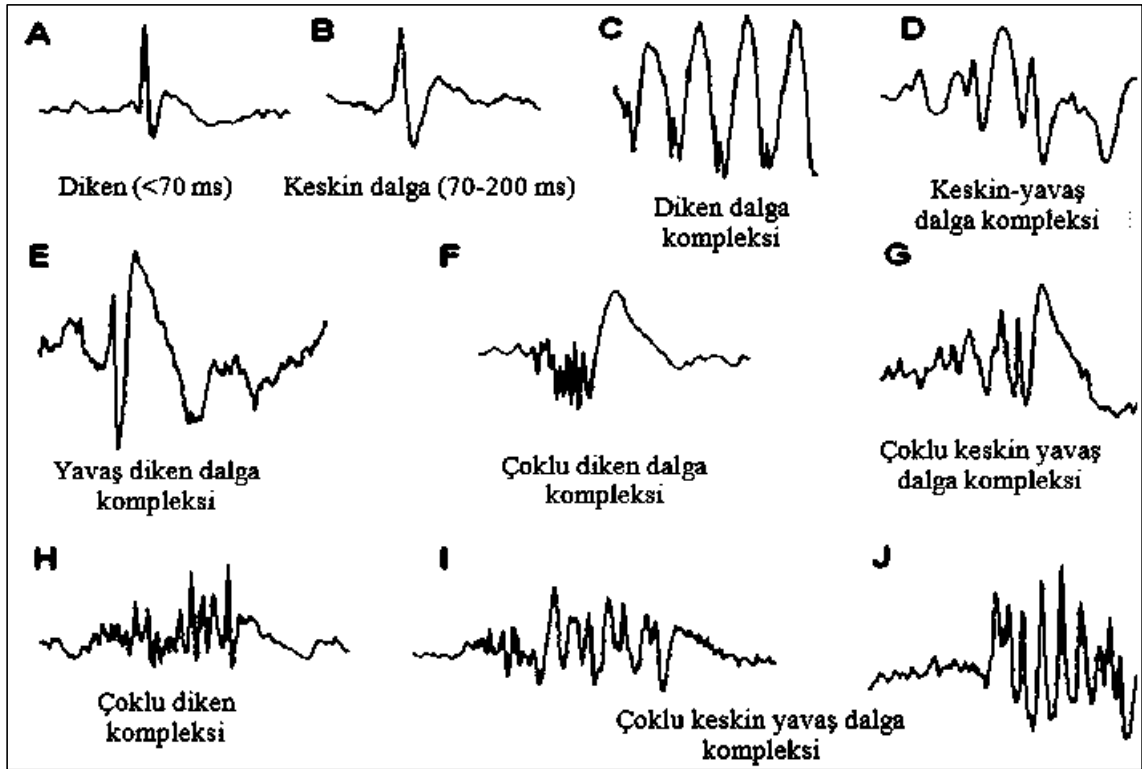
- Keskin-yavaş dalga,
- Çoklu diken-yavaş dalga (23; Şekil 5).

Diken (spike) aktivitesi: 20-70 milisaniye süreli ve 14-50 Hz frekansa sahiptir. Genellikle arkasında yavaş dalga aktivitesi ile birlikte görülmektedir (diken-yavaş dalga).

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

Çoklu diken aktivitesi (polispike): İki veya daha fazla diken aktivitesinden oluşur ve takiben yavaş dalga aktivitesi görülür.

Bu aktivetelerin oluşturduğu deşarjların lokal (fokal) veya jeneralize olmasına ve morfolojik özelliklerine göre farklı epilepsi tiplerinin tanısı ve sınıflandırmadaki yerini belirlemek mümkün olmaktadır (23).



Şekil 5. EEG’de görülen epileptiform deşarjlar

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanları

Sunulan çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen 48 adet 8 haftalık Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deneylerin başlangıcında hayvanların ortalama ağırlıkları 235 g olarak tespit edildi. KTÜ Cerrahi Araştırma Merkezi'nde üretim sonrası erişebildikleri kadar yem ve su temini ile, 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 Elektrofizyoloji ve Deneysel Epilepsi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Deneylerde Avrupa Birliği Konseyi'nin deney hayvanlarının kullanımına ilişkin direktiflerine (86/609/EEC) uyuldu. Ayrıca deneysel çalışma öncesinde KTÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na başvurularak, tüm yöntem ve uygulamalar için gerekli etik kurul izni alındı (Onay kodu: 2014/46).

5.2. Kullanılan Kimyasallar ve Uygulanma Şekilleri

Çalışma kapsamında kullanılan PTX Sigma'dan (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA), EGb 761 Abdi İbrahim İlaç Sanayi'nden (Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye), sodyum valproat Sanofi'den (Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti. İstanbul, Türkiye) ve topiramet Janssen-Cilag'dan (Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul, Türkiye) temin edildi.

PTX: GABA_A reseptör blokeri olan PTX eksitator-inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengeyi bozmaktadır (102). Bu nedenle deneysel epilepsi modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. % 10'luk etanol içerisinde çözüldükten sonra 2 µl hacim içerisinde 10 µg dozda intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak uygulandı.

EGb 761: Bilişsel performans bozukluklarının semptomatik tedavisinde, hafıza zayıflığı, konsantrasyon bozukluğu, ruhsal uyum bozuklukları, kulak çınlaması, baş ağrısı ve baş dönmesinde kullanılan *Ginkgo biloba* bitkisinden elde edilen standardize edilmiş kuru yaprak ekstresidir (103). Çalışmada 3 farklı deney grubuna 50, 100 ve 200 mg/kg dozda (2 ml/kg) intraperitoneal (i.p.) olarak 14 gün boyunca uygulandı.

Sodyum Valproat: İnsanda jeneralize ve parsiyel epilepsi tiplerinde kullanılan antiepileptik bir ajandır (37). Sodyum valproat deneylerde 300 mg/kg dozda (2 ml/kg) i.p. olarak 14 gün boyunca uygulandı.

Topiramat: Parsiyel başlangıçlı nöbetlere ya da jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı hem çocuklarda hem erişkinlerde kullanılan antiepileptik ilaçtır (38, 39).

5.3. Deney Gruplarının Dizayını

PTX Grubu (n=8): Kontrol grubuna 13 gün boyunca i.p. olarak günlük 2 ml/kg hacimde serum fizyolojik uygulandı. Son deney günü (14. gün) PTX i.c.v. olarak 10 µg dozda verildikten 30 dk sonra 2 ml/kg hacimde son serum fizyolojik uygulaması yapıldı.

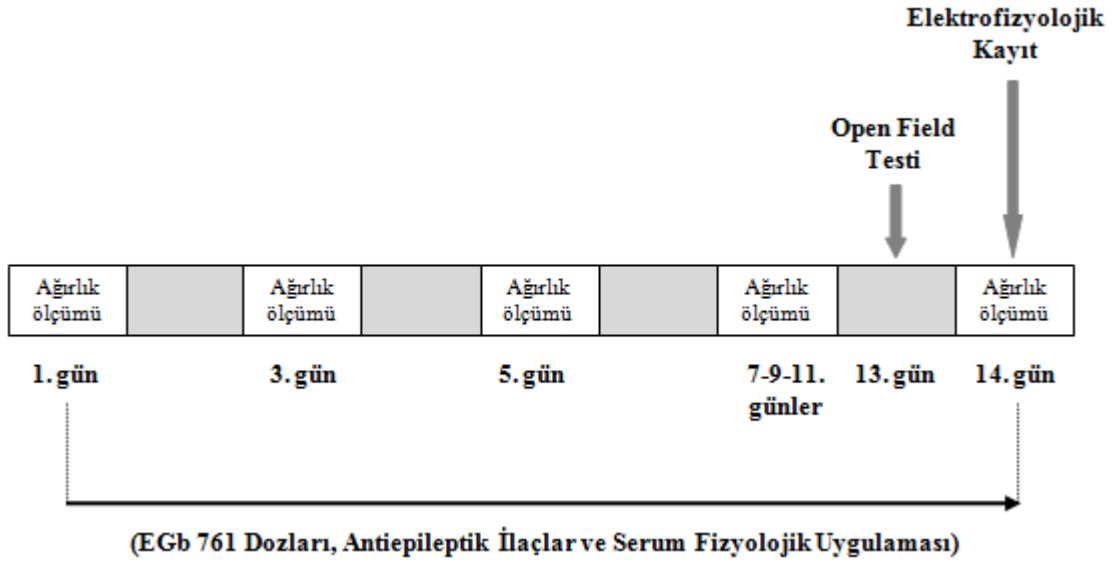
50 mg/kg EGb 761 Grubu (n=8): 50 mg EGb 761 grubuna 13 gün boyunca i.p. olarak günlük 50 mg/kg dozunda EGb 761 toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (14. gün) 10 µg dozda i.c.v. olarak PTX enjeksiyonundan 30 dakika sonra son EGb 761 dozu i.p. olarak uygulandı.

100 mg/kg EGb 761 Grubu (n=8): 100 mg EGb 761 grubuna 13 gün boyunca i.p. olarak günlük 100 mg/kg dozunda EGb 761 toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (14. gün) 10 µg dozda i.c.v. olarak PTX enjeksiyonundan 30 dakika sonra son EGb 761 dozu i.p. olarak uygulandı.

200 mg/kg EGb 761 Grubu (n=8): 200 mg EGb 761 grubuna 13 gün boyunca i.p. olarak günlük 200 mg/kg dozunda EGb 761 toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (14. gün) 10 µg dozda i.c.v. olarak PTX enjeksiyonundan 30 dakika sonra son EGb 761 dozu i.p. olarak uygulandı.

300 mg/kg Sodyum Valproat Grubu (n=8): 300 mg sodyum valproat grubuna 13 gün boyunca i.p. olarak günlük 300 mg/kg dozunda sodyum valproat toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (14. gün) 10 µg dozda i.c.v. olarak PTX enjeksiyonundan 30 dakika sonra son sodyum valproat dozu i.p. olarak uygulandı.

100 mg/kg Topiramat grubu (n=8): 200 mg topiramat grubuna 13 gün boyunca i.p. olarak günlük 100 mg/kg dozunda topiramat toplam 2 ml/kg hacimde uygulandı. Son deney günü (14. gün) 10 µg dozda i.c.v. olarak PTX enjeksiyonundan 30 dakika son sonra topiramat dozu i.p. olarak uygulandı (Şekil 6).



Şekil 6. 14 Günlük çalışma sürecinde deney gruplarındaki her bir hayvana uygulanan işlem ve testleri gösteren deney akış diyagramı

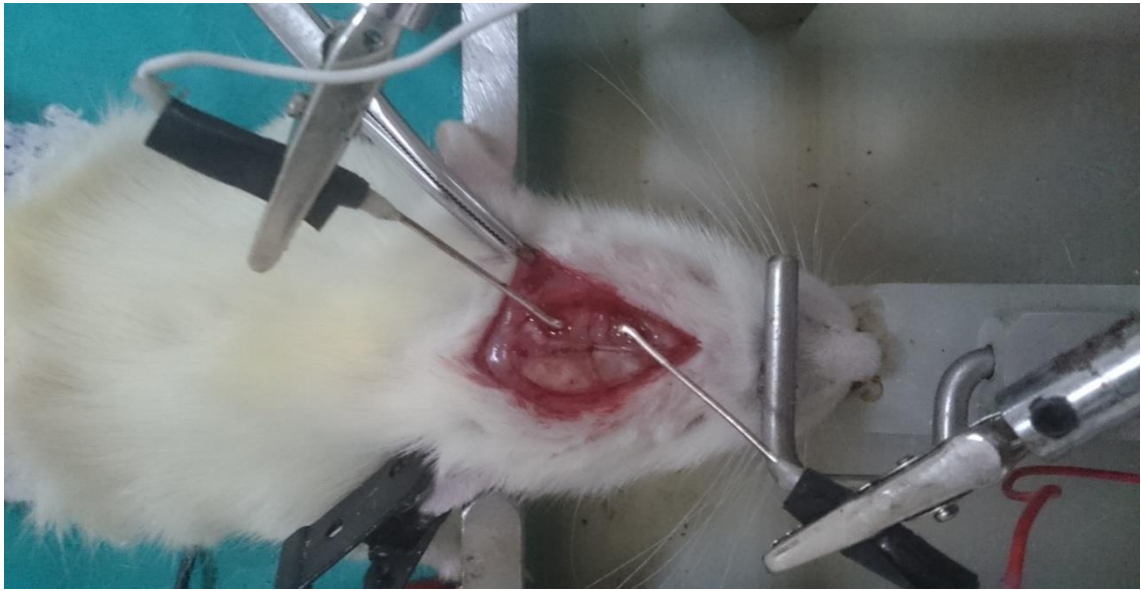
5.4. Cerrahi İşlem

Operasyon öncesi 24 saat aç bırakılan sıçanlara, 1.25 g/kg üretan i.p. yoldan verilerek anestezi uygulandı. Sıçanın kafa tüyleri temizlendikten sonra, stereotaksik cihaza sabitlendi. Hayvanın kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda, yaklaşık 3 cm uzunluğunda insize edilerek yumuşak doku ekarte edildi. Sol sensöromotor korteks üzerindeki kafatası kemiği bir mikromotor (Marathon multi 600) ile dikkatlice kaldırıldı. Kemik dokuda meydana gelebilecek kanamalar kemik mumu (Bonewax, Clinmax, Türkiye) ile engellendi. Mikromotor uygulanmasından kaynaklanabilecek ısınmayı önlemek için uygulama bölgelerine eşzamanlı serum fizyolojik tatbik edildi (104).

5.5. Elektrofizyolojik Kayıt İşlemi

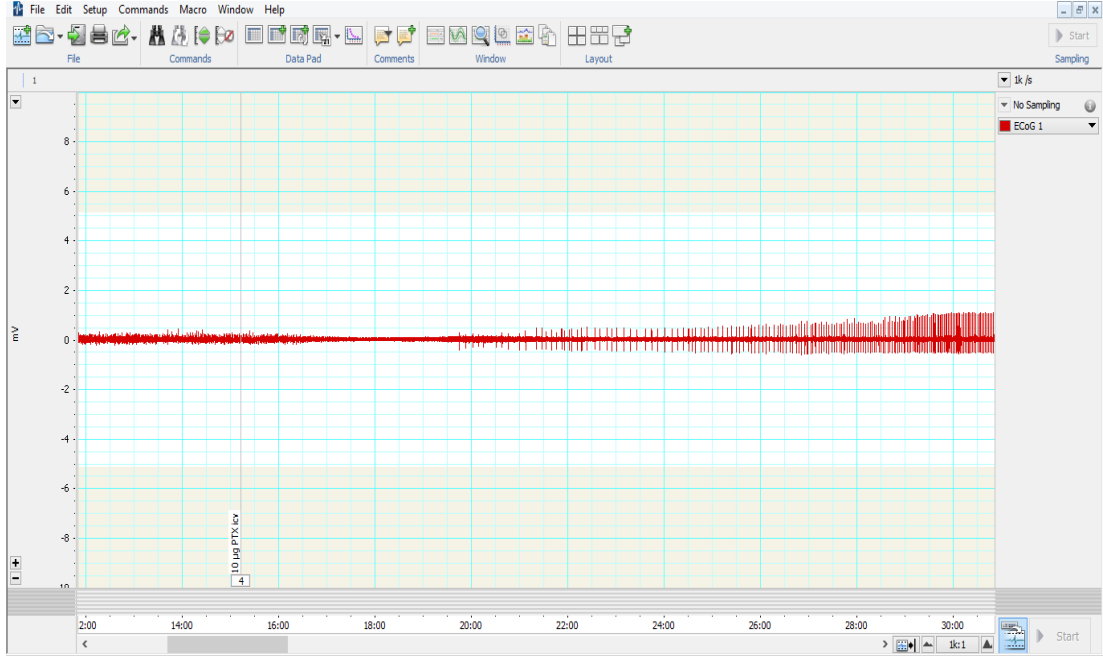
Cerrahi işlem sonrası sıçanlar stereotaksik cihaza sabitlendi. Hayvanın kafa derisi iki kenarından hemostatik pensle tutturularak 37 °C'lik sıvı vazelin havuzu oluşturuldu. Böylece beyin ve diğer yumuşak dokulardan sıvı kaybının engellenmesi, ısının muhafaza edilmesi ve bazı çevresel faktörlerden kaynaklanabilecek sinyal artefaktlarının önlenmesi amaçlandı. Rektal prob bağlı bir homeotermik battaniye (Harvard Instrument, ABD) ile hayvanların vücut ısıları monitörize edilerek, vücut ısıları 37 °C'de sabitlendi. Elektrofizyolojik kayıt için 2 adet Ag/AgCl top elektrot ve referans olarak 1 adet Ag/AgCl klempt elektrot kullanıldı. Top elektrotlardan pozitif olanı bregmanın 2 mm anterior ve 2

mm lateraline, negatif olanı ise bregmanın 5 mm posterior ve 3 mm lateraline, toprak elektrot ise kayıt jeli sürüldükten sonra sağ kulağa yerleştirildi (Şekil 7). Elektrotlar yardımıyla alınan ECoG aktivitesi, bir amplifikatör (BioAmp ADInstruments, Avustralya) yardımıyla güçlendirilerek PowerLab 16/SP (ADInstruments, Australia) veri kayıt sistemine aktarıldı. PowerLab ile korteksten elde edilen biyolojik sinyaller LabChart 8.0.7 (ADInstruments, Australia) yazılımı ile monitörize edilerek bilgisayara kaydedildi (Şekil 8). Kayıt işlemleri tamamlandıktan sonra LabChart 8.0.7 yazılımının analiz modülleri kullanılarak ECoG kayıtları rakamsal verilere dönüştürüldü (Şekil 9).

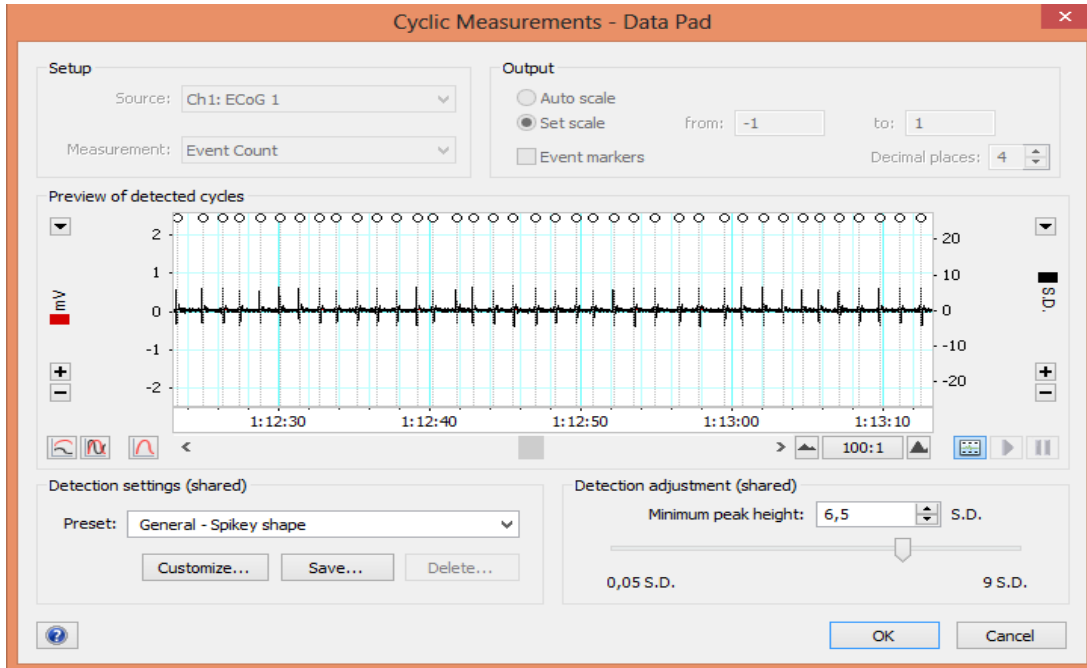


Şekil 7. ECoG kaydı için kullanılan elektrotların yerleşimi

Beyine yapılan tüm i.c.v. enjeksiyonlar, bregma noktasından 1,5 mm lateral, 0,8 mm posteriyor ve 3,6 mm ventrale bir Hamilton mikroenjektörü aracılığıyla gerçekleştirildi. Tüm i.c.v. enjeksiyonlar sırasında mikroenjektörün damarları zedelememesi için bir stero cerrahi mikroskop (World Precision Instruments) kullanıldı (104). PTX enjeksiyonu öncesinde tüm sıçanlardan yaklaşık 15 dk bazal aktivite kaydı alındı. PTX enjeksiyonu sonrası toplamda 90 dk kayıt alındı.



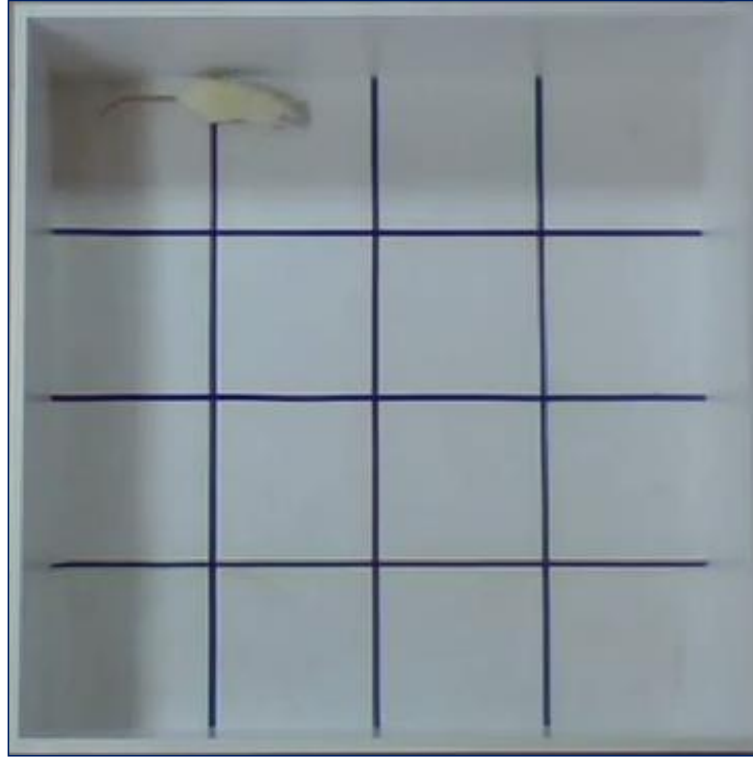
Şekil 8. Epileptiform aktivite kaydında kullanılan LabChart programı ve epileptiform aktivite kayıt örnekleri



Şekil 9. Epileptiform aktiviteye ait spike frekansı ve amplitüdün hesaplanmasında kullanılan kayıt programının analiz modülü. Diken dalgaların uç kısmındaki içi boş noktalar hesaplama dahil edilen spike'ları göstermektedir.

5.6. Açık Alan Testi

Açık alan testi sıçanların spontan açık alan korkusu ile tetiklenen anksiyetesi, lokomotor aktivitelerinin ve sedasyonun tespitinde kullanılan bir testtir (105). Open field testi olarak ifade edilen açık alan testi için 100x100x30 cm (en x boy x yükseklik) ebatlarında zemini siyah şerit şeklinde çizgilerle 16 eşit kareye bölünmüş, beyaz renkli bir düzeneğe kullanıldı (Şekil 10). Sıçanlar test düzeneğine daha önceden belirlenen bir köşeden yavaşça bırakılarak 5 dakika süreyle gözlemlendi. Test düzeneğinin üzerine yerleştirilen bir kamera yardımıyla hayvanların açık alan aktiviteleri bilgisayar vasıtasıyla takip edildi ve deney sonrasında analiz etmek üzere kaydedildi. Hayvanın lokomotor aktivitesini analiz etmek için, deney sonrasında kaydedilen video görüntüleri üzerinden kare değiştirme sayısı, arka ekstremitelerinin üzerinde doğrularak sergiledikleri araştırıcı hareket (şahlanma) sayısı ve defekasyon sayısı belirlendi (105). Bu değerler üzerinden analizler gerçekleştirildi.



Şekil 10. Açık alan test düzeneği

5.7. İstatistiksel Yöntem

Deneylerden elde edilen epileptiform aktiviteye ait elektrofizyolojik veriler ve davranışa ilişkin açık alan verileri SPSS yazılımı (v16.0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Verilerin normal dağılımına uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Elde edilen tüm elektrofizyolojik ve davranış verileri normal dağılıma uymadıkları için Kruskal-Wallis varyans analizi sonrası Mann-Whitney U testi kullanılarak grup karşılaştırmaları yapıldı. Tez metninde ve ayrıca grafik ile tablolardaki veriler ortalama $\pm$ ortalama standart hata (SEM) olarak sunuldu. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

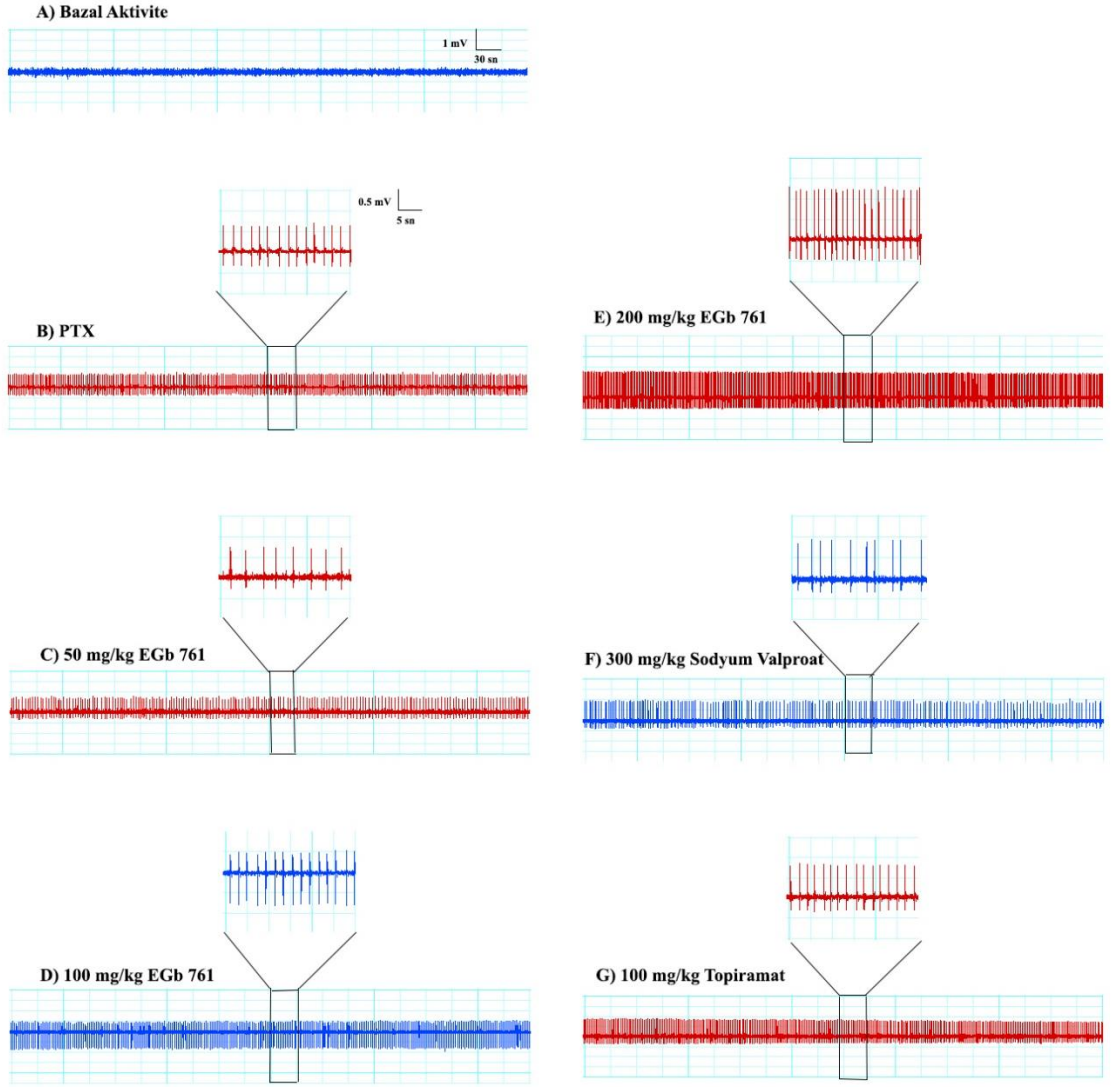
Sunulan çalışmada, tüm gruplardaki hayvanların ağırlıkları EGb 761 veya antiepileptik ilaç uygulamasına başlamadan önce ve uygulamanın devam ettiği dönem boyunca birer gün aralıklarla ölçüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde hayvanların ağırlıkları bakımından deney grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ve PTX, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761, sodyum valproat ve topiramat gruplarında madde uygulamalarına başlamadan önce ölçülen ortalama hayvan ağırlıklarının sırasıyla 277, 246, 251, 246, 238 ve 253 gr, son dozların uygulanması ve deneylere başlanmasından önce ise yine sırasıyla 259, 255, 244, 237, 229 ve 248 gr olduğu tespit edildi.

PTX modeli deneysel epilepsi çalışmalarında, PTX uygulanması öncesinde kaydedilen bazal ECoG aktivitesi açısından gruplar arasında herhangi bir farklılığın bulunmadığı ve bazal ECoG kayıtlarında spontan spike oluşmadığı saptandı (Şekil 11-A). Deney gruplarına 10 µg PTX'in i.c.v. uygulanması sonrasında her bir hayvanda epileptiform aktivitenin başladığı tespit edildi. Oluşan epileptiform aktivitenin yaklaşık 25 dk sonra kararlı bir seviyeye ulaştığı ve PTX grubundan elde edilen kontrol verilerine göre 90-120 dk sürdüğü görüldü. Tüm deney gruplarında bazal aktivite dahil 120 dk'lık ECoG kaydı yapıldı. Bu kaydın PTX enjeksiyonu sonrası 30 ve 75 dk'lar arasında kalan bölümü rakamsal verilere dönüştürülerek istatistiksel karşılaştırmaya tabi tutuldu.

6.1. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların PTX ile Oluşturulan Epileptiform Aktiviteye Etkileri

6.1.1. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Epileptiform Aktivitenin Başlangıç Zamamına (Latensine) Etkisi

Epileptiform aktivite latensinin PTX, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 761, 200 mg/kg EGb 761, sodyum valproat ve topiramat gruplarında ortalama $\pm$ SEM değerleri sırasıyla 317 ± 110 , 242 ± 66 , 239 ± 58 , 153 ± 14 , 323 ± 73 ve 314 ± 102 sn olarak belirlendi. 200 mg/kg EGb 761 grubunda epileptiform aktivite latensinin PTX grubundaki 317 ± 110 sn değerine göre 153 ± 14 sn olacak şekilde azalmış olduğu saptanmakla birlikte, bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$; Tablo 8).



Şekil 11. EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların i.p. enjeksiyonundan 25 dk sonraki epileptiform aktivite kayıtlarına ait trase örnekleri

Tablo 8. PTX, EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların latensi (sn)

Gruplar	Latens (sn)
PTX	317±110
50 mg/kg EGb 761	242±66
100mg/kg EGb 761	239±58
200 mg/kg EGb 761	153±14
Sodyum Valproat	323±73
Topiramat	314±102

6.1.2. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Spike Frekansına Etkisi

PTX grubunda PTX enjeksiyonundan yaklaşık 30 dk sonra i.p. serum fizyolojik uygulaması (2 ml/kg) gerçekleştirildi. Serum fizyolojik uygulamasından önce, yani PTX enjeksiyonunun 30. dakikasında PTX grubundaki epileptiform aktivitenin spike frekansı 35 ± 3 spike/dk, serum fizyolojik enjeksiyonunun 15. dakikasında 30 ± 3 spike/dk, 30. dakikasında 26 ± 3 spike/dk ve 45. dakikasında ise 26 ± 3 spike/dk düzeyinde olduğu tespit edildi (Şekil 11-B).

50 mg/kg EGb 761 grubunda i.p. olarak uygulanan 50 mg/kg EGb 761'in son dozunun enjeksiyonu öncesinde epileptiform aktivitenin spike frekansının 37 ± 3 spike/dk, enjeksiyondan sonraki 15. dakikada 31 ± 2 spike/dk, 30. dakikada 31 ± 4 spike/dk 45. dakikada ise 28 ± 4 spike/dk düzeyinde olduğu saptandı. 100 mg/kg EGb 761 grubunda i.p. olarak uygulanan 100 mg/kg EGb 761'in son dozunun enjeksiyonundan önceki spike frekansının 34 ± 2 spike/dk, enjeksiyondan sonraki 15. dakikada 32 ± 1 spike/dk, 30. dakikada 29 ± 3 spike/dk ve 45. dakikada ise 28 ± 2 spike/dk düzeyinde olduğu belirlendi. 200 mg/kg EGb 761 grubunda i.p. olarak uygulanan 200 mg/kg EGb 761 enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike frekansının 36 ± 3 spike/dk, enjeksiyonun 15. dakikasında 37 ± 3 spike/dk, 30. dakikasında 36 ± 3 spike/dk ve 45. dakikasında ise 33 ± 5 spike/dk olduğu saptandı (Şekil 11-C, 11-D, 11-E, Şekil 12A, 12B ve 12C). Sadece PTX enjeksiyonu yapılan grup ile EGb 761 dozlarının uygulandığı gruplar spike frekansı açısından karşılaştırıldığında, 200 mg/kg EGb 761 grubunda spike frekansının PTX grubuna göre enjeksiyon sonrasındaki 20. dakikada $p=0.042$, 25. dakikada $p=0.032$ ve 30. dakikada $p=0.037$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde arttığı tespit edildi (Şekil 11-E ve Şekil 12B).

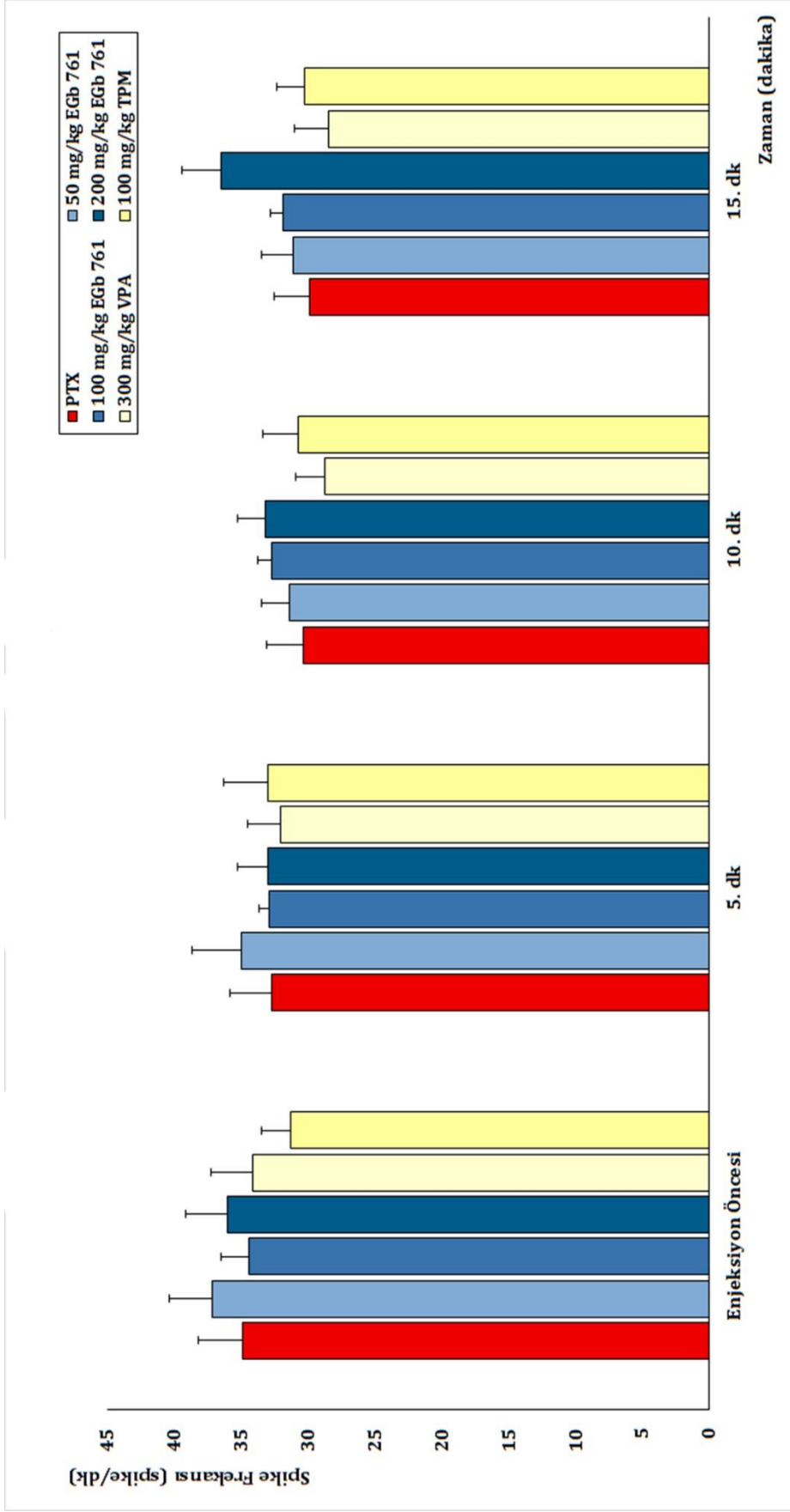
Sodyum valproat grubunda i.p. olarak uygulanan 300 mg/kg sodyum valproatın son dozunun enjeksiyonundan hemen önceki epileptiform aktivitenin spike frekansının 34 ± 3 spike/dk olduğu, enjeksiyondan sonraki 15. 30. ve 45. dakikalarda sırasıyla 28 ± 3 spike/dk, 21 ± 2 spike/dk ve 19 ± 3 spike/dk olduğu saptandı. Topiramet grubunda i.p. olarak uygulanan 100 mg/kg topirametin son dozunun enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike frekansının 31 ± 2 spike/dk olduğu, enjeksiyondan sonraki 15. 30. ve 45. dakikalarda sırasıyla 30 ± 2 spike/dk, 31 ± 1 spike/dk ve 29 ± 2 spike/dk olduğu tespit edildi (Şekil 12A, 12B ve 12C). Sodyum valproat grubu PTX grubu ile karşılaştırıldığında sodyum valproat grubunda spike frekansının yaklaşık % 25 düzeyinde

azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı (Şekil 11-F). Topiramet grubu PTX grubu ile karşılaştırıldığında topiramet uygulanan grupta spike frekansının kararlı bir şekilde sürdüğü bununla birlikte bu etkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$; Şekil 11-G, Şekil 12A, 12B ve 12C).

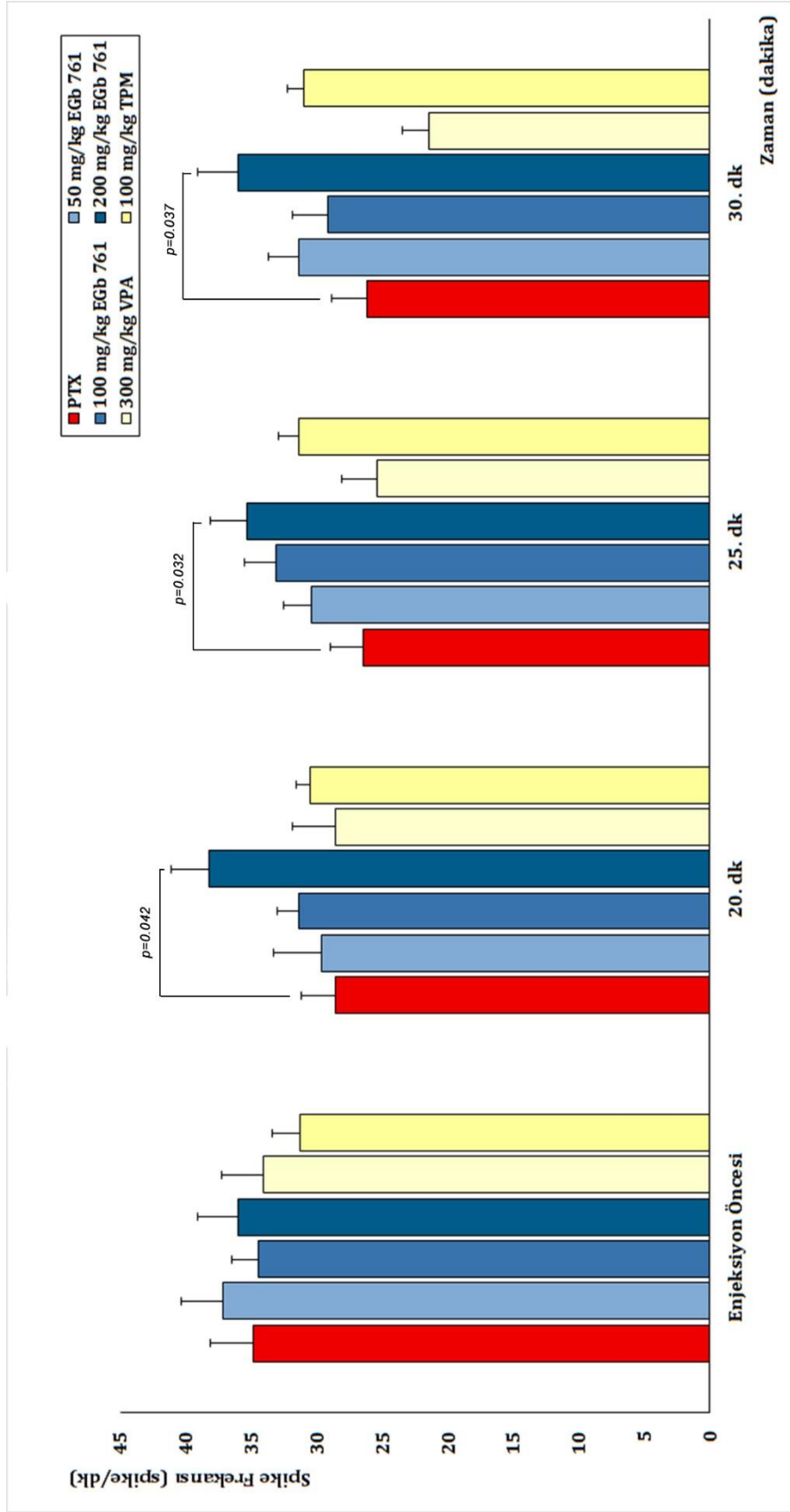
6.1.3. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Spike Amplitüdüne Etkisi

PTX grubunda i.p. olarak uygulanan son serum fizyolojik enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike amplitüdünün 1180 ± 389 μ V olduğu ve enjeksiyondan sonraki 15., 30. ve 45. dakikalarda ise spike amplitüdünün sırası ile 1249 ± 495 , 1085 ± 443 ve 914 ± 373 μ V düzeylerinde seyrettiği tespit edildi. 50 mg/kg EGb 761 grubunda i.p. olarak uygulanan 50 mg/kg EGb 761'in son dozunun enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike amplitüdü 1084 ± 200 μ V ve 15., 30. ve 45. dakikalarda spike amplitüdü sırası ile 1208 ± 279 , 1178 ± 315 ve 1075 ± 290 μ V düzeyinde olduğu saptandı. 100 mg/kg EGb 761 grubunda i.p. olarak uygulanan 100 mg/kg EGb 761'in son dozunun enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike amplitüdü 2010 ± 412 μ V ve 15., 30. ve 45. dakikalarda spike amplitüdü sırası ile 2212 ± 398 , 1966 ± 426 ve 1736 ± 341 μ V düzeyinde olduğu belirlendi. 200 mg/kg EGb 761 grubunda i.p. olarak uygulanan 200 mg/kg EGb 761'in son dozunun enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike amplitüdü 2511 ± 566 μ V ve enjeksiyondan sonraki 15., 30. ve 45. dakikalarda ise sırası ile 2222 ± 434 , 2097 ± 435 ve 1896 ± 405 μ V düzeyinde olduğu tespit edildi (Tablo 9). PTX grubu ile karşılaştırıldığında EGb 761 gruplarında spike amplitüdünün doza bağlı olarak arttığı, fakat bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). 200 mg/kg EGb 761 grubunda i.p. olarak uygulanan 200 mg/kg EGb 761'in son dozunun enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike amplitüdü 2511 ± 566 μ V ve enjeksiyondan sonraki 15., 30. ve 45. dakikalarda ise sırası ile 2222 ± 434 , 2097 ± 435 ve 1896 ± 405 μ V düzeyinde olduğu tespit edildi (Tablo 9). PTX grubu ile karşılaştırıldığında EGb 761 gruplarında spike amplitüdünün doza bağlı olarak arttığı, fakat bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$).

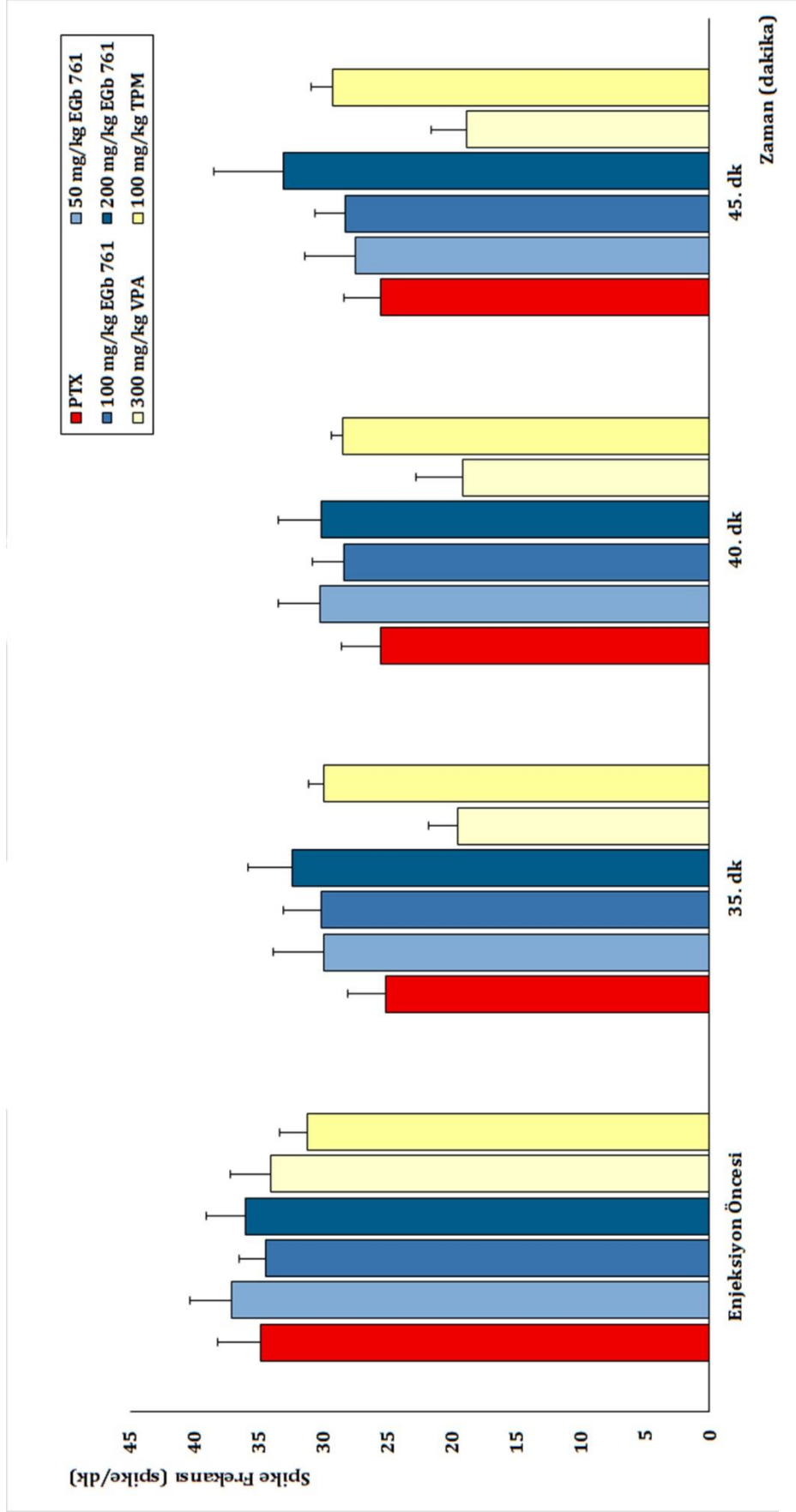
Sodyum valproat grubunda i.p. olarak uygulanan 300 mg/kg sodyum valproatın son dozunun enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike amplitüdü 1237 ± 473 μ V ve enjeksiyondan sonraki 15., 30. ve 45. dakikalardaki spike amplitüdü ise sırası ile 1305 ± 445 , 1176 ± 418 ve 1003 ± 337 μ V düzeyinde olduğu saptandı.



Şekil 12A. EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların PTX ile tetiklenen epileptiform aktivitenin spike frekansına etkisi



Şekil 12B. EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların PTX ile tetiklenen epileptiform aktivitenin spike frekansına etkisi



Tablo 9. PTX, EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların uygulama öncesi ve sonrasında elde edilen spike amplitüd değerleri (μV)

Zaman (dk)	PTX (μV)	50 mg/kg EGb 761 (μV)	100 mg/kg EGb 761 (μV)	200 mg/kg EGb 761 (μV)	Sodyum Valproat (μV)	Topiramet (μV)
Enjeksiyon Öncesi	1180 $\pm$ 389	1084 $\pm$ 200	2010 $\pm$ 412	2511 $\pm$ 566	1237 $\pm$ 473	1436 $\pm$ 387
5.	1259 $\pm$ 445	1173 $\pm$ 218	2179 $\pm$ 406	2374 $\pm$ 532	1243 $\pm$ 452	1325 $\pm$ 373
10.	1271 $\pm$ 486	1209 $\pm$ 252	2204 $\pm$ 406	2318 $\pm$ 434	1300 $\pm$ 454	1411 $\pm$ 428
15.	1249 $\pm$ 495	1208 $\pm$ 279	2212 $\pm$ 398	2222 $\pm$ 434	1305 $\pm$ 445	1421 $\pm$ 444
20.	1214 $\pm$ 481	1207 $\pm$ 297	2098 $\pm$ 400	2153 $\pm$ 420	1279 $\pm$ 436	1330 $\pm$ 411
25.	1121 $\pm$ 469	1193 $\pm$ 309	1948 $\pm$ 432	2141 $\pm$ 436	1260 $\pm$ 455	1377 $\pm$ 452
30.	1085 $\pm$ 443	1178 $\pm$ 315	1966 $\pm$ 426	2097 $\pm$ 435	1176 $\pm$ 418	1339 $\pm$ 425
35.	1031 $\pm$ 392	1150 $\pm$ 310	1936 $\pm$ 407	2076 $\pm$ 446	1120 $\pm$ 404	1174 $\pm$ 349
40.	974 $\pm$ 385	1110 $\pm$ 300	1840 $\pm$ 380	2097 $\pm$ 464	1056 $\pm$ 374	1206 $\pm$ 410
45.	914 $\pm$ 373	1075 $\pm$ 290	1736 $\pm$ 341	1896 $\pm$ 405	1003 $\pm$ 337	1149 $\pm$ 384

Topiramet grubunda i.p. olarak uygulanan 100 mg/kg topirametin son dozunun enjeksiyonundan önceki epileptiform aktivitenin spike amplitüdü 1436 $\pm$ 387 μV ve 15., 30. ve 45. dakikalarda ise sırası ile 1421 $\pm$ 444, 1339 $\pm$ 425 ve 1149 $\pm$ 384 μV düzeyinde olduğu belirlendi (Tablo 9). Her iki antiepileptik grubunda da spike amplitüdü açısından PTX ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ($p>0.05$).

6.2. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Açık Alan Testinde Davranışa Etkileri

EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için deney hayvanları 13. gün açık alan testine alındı ve davranış parametreleri hesaplandı. Sıçanın 5 dakikalık deney süresince sergilediği lokomotor etkinlik kare geçiş sayısı ile, araştırıcı hareket aktivitesi ise arka ekstremitelerinin üzerinde doğrularak sergiledikleri şahlanma sayısı ile belirlendi. Deney süresince

gerçekleştirilen defekasyon sayıları da kaydedildi ve artmış defekasyon sayısı anksiyete bulgusu olarak değerlendirildi.

6.2.1. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Kare Geçiş Sayısına Etkisi

Kare geçiş sayısı, açık alan test düzeneğine bırakılan sıçanın 5 dakikalık deney süresince 4 ayağı ile bir kareden diğer kareye geçiş sıklığı olarak belirlendi. Deney gruplarına 13. gün yani son doz uygulamasından bir gün önce i.p. olarak serum fizyolojik, EGb 761 dozları veya antiepileptik ilaç uygulandıktan 60 dk sonra sıçanlar açık alan test düzeneğine alınarak kare geçiş sayıları belirlendi. PTX, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 76, 200 mg/kg EGb 761, sodyum valproat ve topiramat gruplarındaki kare geçiş sayılarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırası ile 22 ± 5 , 27 ± 6 , 24 ± 4 , 25 ± 5 , 14 ± 5 ve 35 ± 5 olarak tespit edildi (Tablo 9). Kare geçiş sayısı açısından PTX grubu ile diğer deney grupları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın bulunmadığı saptandı. Bununla birlikte sodyum valproat grubu ile topiramat grubu arasında $p = 0.014$ düzeyinde anlamlı bir fark olduğu tespit edildi.

6.2.2. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Şahlanma Sayısına Etkisi

Şahlanma sayısı, açık alan test düzeneğine bırakılan sıçanın 5 dakikalık deney süresince arka ekstremiteleri üzerinde ön ekstremiteleri yerden kesilecek şekilde yükselerek gerçekleştirdiği çevreyi keşfetme davranış sıklığı olarak belirlendi. Deney gruplarına 13. gün i.p. olarak serum fizyolojik, EGb 761 dozları veya antiepileptik ilaç uygulandıktan 60 dk sonra sıçanlar açık alan test düzeneğine alınarak şahlanma sayıları belirlendi. PTX, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 76, 200 mg/kg EGb 761, sodyum valproat ve topiramat gruplarındaki şahlanma sayılarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırası ile 13 ± 3 , 17 ± 4 , 28 ± 5 , 17 ± 3 , 16 ± 3 ve 20 ± 3 olarak saptandı (Tablo 9). Şahlanma sayısı açısından PTX grubu ile diğer deney grupları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

6.2.3. EGb 761 Dozları ve Antiepileptik İlaçların Defekasyon Sayısına Etkisi

Defekasyon sayısı, açık alan düzeneğine bırakılan sıçanın 5 dakikalık deney süresince yaptığı defekasyon sıklığı üzerinden belirlendi. Deney gruplarına 13. gün i.p. olarak serum fizyolojik, EGb 761 dozları veya antiepileptik ilaç uygulandıktan 60 dk sonra sıçanlar açık alan test düzeneğine alınarak defekasyon sayıları kaydedildi. PTX, 50 mg/kg EGb 761, 100 mg/kg EGb 76, 200 mg/kg EGb 761, sodyum valproat ve topiramat

gruplarındaki defekasyon sayılarının ortalama $\pm$ SEM değerleri sırası ile 2 ± 1 , 3 ± 1 , 1 ± 1 , 2 ± 1 , 3 ± 1 ve 3 ± 1 olarak tespit edildi (Tablo 10). Gruplar arasında defekasyon sayısı açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Açık alan testinden elde edilen davranış verilerinin ortalama $\pm$ SEM değerleri

Gruplar	Kare Değiştirme	Şahlanma	Defekasyon
PTX	22 ± 5	13 ± 3	2 ± 1
50 mg/kg EGb 761	27 ± 6	17 ± 4	3 ± 1
100mg/kg EGb 761	24 ± 4	28 ± 5	1 ± 1
200 mg/kg EGb 761	25 ± 5	17 ± 3	2 ± 1
300 mg/kg Sodyum Valproat	$14\pm5^*$	16 ± 3	3 ± 1
100 mg/kg Topiramat	35 ± 5	20 ± 3	3 ± 1

* Topiramat grubuna göre $p=0.014$

7. TARTIŞMA

Epilepsi, anormal nöronal deşarjlardan kaynaklanan ve tekrarlayan spontan nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır (16). Dünya genelinde popülasyonun % 1-3'ünü etkilemekte ve bu nedenle toplum sağlığı açısından önemli bir yer tutmaktadır (10). Hemen her yaşta görülebilen ve uzun süreli tedavi ve takip gerektiren bu hastalık yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (106). Epilepsi hastalarına korku ve şüphe ile bakılmakta ve aynı zamanda korkunç bir damgaya maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle hastalar hayatlarının hemen hemen her yönünü etkileyen çok sayıda psikososyal zorluklarla mücadele etmek zorundadırlar (9). Epilepsinin patogenezi kısmen anlaşılmasına rağmen altında yatan hücrel mekanizmalar halen bilinmemektedir. Bununla birlikte mevcut ilaç tedavileri sadece semptomların kontrol altında tutulmasına yöneliktir (11, 12). Epileptik nöbetler bilinç kaybının bulunduğu tonik (sürekli) ve klonik (yakın aralıklarla tekrarlayan ani, kesintili) kas kasılmaları ya da duygu ve düşünce bozuklukları gibi birçok şekilde ortaya çıkabilmektedir (15). Epilepsili kişilerde stres, ani heyecan ve duygusal durumlar nöbetleri tetikleyebilmektedir (13, 16). Epilepsinin altında yatan mekanizmaların açıklanması, yeni antiepileptik maddelerin keşfedilmesi, uygun tanı ve tedavilerin geliştirilmesi amacıyla yeni yaklaşımların ortaya konulmasında hayvan deneyleri ve hayvan modelleri kullanılmaktadır (27). Deneysel epilepsi çalışmalarında kullanılan modeller genellikle kimyasal ve elektriksel uyarımlar ile oluşturulan modeller ve genetik modeller şeklinde temel gruplar altında sıralanmaktadır. Bunlar arasında özellikle kimyasal maddeler ile indüklenen modeller çeşitlilik ve kullanım sıklığı açısından ön plana çıkmaktadır. Kimyasal maddeler ile indüklenen modellerde temel hedef eksitator nöronal sistemleri etkinleştirme veya inhibitör nöronal sistemleri baskılama üzerinedir. Sunulan çalışmada kullanılan PTX inhibitör nöronal sistemleri baskılayan bir GABA_A reseptör antagonistidir (107).

Epileptik deşarjlar EEG'nin aşırı senkronizasyonunu ifade etmektedir. EEG'deki deşarjlar ise epileptik nöbetin imzası sayılmaktadır. Absans nöbetlerde EEG'de saniyede 3-4 ritmik diken-dalga kompleksi görülürken, jeneralize tonik-klonik nöbetlerde diken-dalga kompleksine rastlanmamaktadır. Bir nöbet başlarken EEG'deki ilk değişiklik, düşük amplitüdlü desenkronize dalgalar (25). Tonik-klonik nöbette bunu saniyede 15-25 frekanslı keskin dalgalar izlemektedir. Nöbetten sonra EEG dalgalarının düzleştiği ve kontrole göre daha yavaş dalgaların olduğu görülmektedir. Nöbet karşılığı olarak iktus

(ictus) terimi de kullanılmaktadır. Bu nedenle, nöbet sonrası dönem postiktal periyot, nöbetler arası zaman da interiktal periyot olarak adlandırılmaktadır. İnteriktal dönemde EEG normal olabileceği gibi davranışı etkilemeyecek ölçüde çok kısa süreli deşarjlara da rastlanmaktadır. İnteriktal deşarjlar epilepsinin beyindeki kaynağı hakkında bilgi vermektedir. Epilepsinin deneysel modellerinden elde edilen kayıtlar genellikle interiktal epilepsidekine benzemektedir (24, 26). Sunulan çalışmada 10 µg PTX'in i.c.v. uygulanması ile interiktal tarzda epileptiform aktivite oluşturulmuştur. Epileptiform aktiviteye ait ilk spike'ların PTX enjeksiyonundan yaklaşık 5 dakika sonra başladığı, ortalama 25 dakikada stabil bir hale geldiği ve bu deşarj formunun kısmen azalma eğilimi göstermekle birlikte en az 60 dakika sürdüğü kontrol grubu verilerinden tespit edilmiştir. PTX enjeksiyonu ile elde edilen bu tarzdaki epileptiform aktivite kullanılarak sunulan çalışmadaki araştırmalar gerçekleştirilmiştir.

Ginkgo biloba yüzyıllardan beri geleneksel tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde de bu bitkinin yapraklarından elde edilen ekstraktlar çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde tercih edilmektedir (57). EGb 761, *Ginkgo biloba*'nın farmakolojik etkilerinin araştırılmasında en fazla kullanılan ekstraktıdır (108). EGb 761 yaklaşık olarak 300 kimyasal bileşen içermektedir ancak esas bileşenleri birbirinden farklı özelliklere ve çok değerli farmakolojik etkilere sahip terpenler ve flavonoidlerdir (4, 5). Standardize edilmiş EGb 761 ekstraktı % 24 flavanoid glikozitleri, % 6 terpenoidleri, % 5-10 organik asitleri ve diğer bileşenleri içermektedir (42). Alerjik, immünotoksik ve diğer istenmeyen özelliklere sahip alkilfenol ve alkilbenzoik asit türevleri ekstraktan tamamen uzaklaştırılmaktadır (53). *Ginkgo biloba* yapraklarından özel yöntemler ile elde edilen EGb 761 bilişsel performans, antioksidan etki, serebral kan akımı ve dolaşımının artması yönünde etkiler ile apoptozise karşı koruyucu özellikler barındırmakta ve bazı serebral işlev bozuklukları ile nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (52, 109). Ayrıca farklı demans tipleri üzerinde yararlı etkiler sergilediği gösterilmiştir (110). Modern araştırma tekniklerinin gelişmesiyle birlikte ginkgonun farklı bileşenlerinin biyolojik aktivitesi ile ilgili çalışmalar artmış ve son zamanlarda farmasötik değerinin daha çok farkına varılmıştır (47). Literatür bir bütün olarak değerlendirildiğinde, EGb 761'in özellikle demansla ilişkili bazı hastalık ve tıbbi sorunlarda oldukça geniş kullanım alanına sahip olduğu, bununla birlikte farklı gerekçelerle kullanımı ile doğrudan bağlantılı olarak da epileptik nöbetleri tetikleme veya

nöbet yatkinlığını artırma potansiyeline sahip olabileceği yönünde bulgular sunulduğu görülmektedir (111-113). Diğer taraftan birkaç farklı deneysel epilepsi modelini kullanarak EGb 761'in etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, literatürde PTX ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde EGb 761'in etkisini inceleyen herhangi bir çalışmanın bulunmadığı saptanmıştır.

Sunulan çalışma kapsamında, 8 haftalık erkek Wistar sıçanlara 14 gün boyunca i.p. olarak uygulanan 50, 100 ve 200 mg/kg EGb 761 dozlarının PTX ile oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi elektrofizyolojik yöntem kullanılarak ve birinci ve ikinci jenerasyon antiepileptik ilaçlar ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Tüm deney gruplarında 10 µg PTX uygulamasından yaklaşık 25 dk sonra ECoG kaydında epileptiform aktiviteye ait spike'ların oluştuğu tespit edildi. Tüm deney gruplarında PTX uygulanması ile gelişen epileptiform aktivitenin latensleri, PTX grubundan elde edilen verilerle karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı, bununla birlikte 200 mg/kg EGb 761 grubunda epileptiform aktivite latensinin anlamlı bir fark oluşturmayacak şekilde azalmış olduğu saptandı ($p>0.05$). EGb 761 dozlarının epileptiform aktivitenin spike frekansına olan etkisi incelendiğinde, yalnızca 200 mg/kg EGb 761 grubunda ortalama spike frekansının son doz uygulamasının 20. dakikasında $p=0.042$, 25. dakikasında $p=0.032$ ve 30. dakikasında da $p=0.037$ düzeyinde PTX grubuna göre anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. Sodyum valproat grubu PTX grubu ile karşılaştırıldığında, spike frekansında belirgin bir azalma olduğu fakat bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. Topiramet grubunda ise spike frekansının kararlı bir şekilde sürdüğü ve PTX grubundan elde edilen verilerle istatistiksel açıdan farklı olmadığı saptanmıştır. Diğer taraftan EGb 761'in epileptiform aktivitenin spike amplitüdü üzerinde doza bağlı olarak bir artışa yol açtığı fakat PTX grubu verileri ile karşılaştırıldığında bu etkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi. Yine antiepileptik ilaç gruplarında da spike amplitüdü açısından bir fark tespit edilmedi. Açık alan testinden elde edilen veriler incelendiğinde lokomotor etkinlik açısından EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların sedasyona yol açacak herhangi bir yan etkilerinin bulunmadığı ve anksiyöjenik bir duruma da neden olmadıkları görülmüştür.

Literatür incelendiğinde, EGb 761'in epilepsi üzerindeki etkisini araştırmayı hedefleyen yeterli sayıda çalışma olmadığı ve mevcutlarında genellikle *Ginkgo biloba*'nın klinik etkinlikleri üzerinde yoğunlaşan birkaç vaka takdimi şeklinde olduğu

görülebilecektir (31, 32). Deneysel epilepsi modellerinin kullanıldığı laboratuvar çalışmalarında EGb 761'in etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (33-35). Bu çalışmaların en önemlilerinden bir tanesi 2014 yılında Anabilim Dalımız laboratuvarlarında yapılmıştır (35). *Ginkgo biloba*'nın epilepsideki etkisinin sorgulanmasına yol açan ilk veriler ve işaretler birkaç klinik vaka takdimine dayanmaktadır (31, 32). Daha önce epileptik nöbet geçirmemiş ve ailesinde herhangi bir epilepsi hikayesi bulunmayan 36 yaşındaki bir kadında, ortalama 70-80 adet ginkgo fıncığı tüketildikten yaklaşık 4 saat sonra kusma ve jeneralize konvülsiyonların başladığı ve yapılan değerlendirmelerde konvülsiyonlara aşırı miktarda tüketilen ginkgo fıncığının neden olduğu rapor edilmiştir (32). Diğer bir çalışmada ise daha önce takip edilmekte olan yaşlı iki epilepsi hastasında, EGb 761 kullanılmaya başlandıktan 2 hafta sonra daha sık nöbetlerin görüldüğü, ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra ise nöbetlerin normale döndüğü bildirilmiştir (31). Ayrıca huzur evinde yaşayan epilepsi veya nöbet teşhisi konulmuş yaşlılar arasında standardize edilmemiş ginkgo ürünleri tüketiminin nöbet aktivitesini artırdığı rapor edilmiştir (111). Klinik bir vaka sunumunda 2 yaşındaki bir erkek çocukta görülen ginkgo intoksikasyonu tanımlanmıştır. Yaklaşık 5 dakika boyunca kusma ve afebril tonik konvülsiyonlar görülen bu hastada semptomların başlangıcından 4 saat önce yaklaşık 50 adet ginkgo fıncığının tüketildiği tespit edilmiştir (112). Konuya ilişkin diğer bir vaka sunumunda yine ginkgo fıncığı tüketen 2 yaşındaki bir kız çocuğunda aşırı miktarda ginkgo fıncığı tüketilmesinden 4 saat sonra kusma ve diyare başladığı ve sindirimden yaklaşık 9 saat sonra afebril konvülsiyon görüldüğü bildirilmiştir (113). Ginkgo intoksikasyonu ilişkin ilk bulgular II. Dünya Savaşı sonrasında gıdanın yetersiz olduğu dönemlerde, ginkgo fıncığının aşırı miktarlarda tüketilmesine bağlı olarak nadiren de olsa konvülsiyonların gelişebildiğine ilişkin verilere dayanmaktadır (114). *Ginkgo biloba* fıncığının aşırı tüketilmesi tonik ve/veya klonik konvülsiyonlara, kusma ve bilinç kaybına neden olmaktadır (112). Ginkgo fıncığı intoksikasyonuna ilişkin belgelenen ilk vaka 1881'de görülmüş ve diğer vakalar ise bu tarihten sonra rapor edilmiştir (113, 115). Japonya'da 2005 yılına kadar 100'ü aşkın ginkgo fıncığına bağlı zehirlenme vakası kayıtlara geçmiştir (116). İnternet tartışma sayfaları ve mail listelerinde de farklı vaka bildirimlerine ilişkin veriler bulunmaktadır. Bir hastanenin web formunda bir hastada ginkgo tükettikten sonra temporal lob nöbetlerinin meydana geldiği rapor edilmiştir. Bir başka tartışma sayfasında da ginkgo

findığı tüketen hastada şiddetli baş ağrısı olduğu ve nöbet geçirdiği bildirilmiştir. Bir mail listesinde ise ginkgo içerikli çayı içen bir kadının nöbet geçirdiği belirtilmiştir (117). Bununla birlikte nöbetlere neden olduğu bilinen takrin ilacı ile ginkgonun EEG’de benzer değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (118, 119). Klinik çalışmadaki bulgular EGb 761’in prokonvülzan etkisinden dolayı sunulan çalışmadan elde edilen bulgular ile örtüşmektedir, ancak sunulan çalışmada *Ginkgo biloba*’nın standardize ekstraktı olan EGb 761 kullanılmış ve bu ekstraktın içeriğinde toksik özelliğe sahip ginkgolik asit bileşenleri 5 ppm ile sınırlandırılmıştır (50). Klinik çalışmalardaki ginkgo findığına bağlı intoksikasyon ve nöbetler bir tarafa bırakıldığında, EGb 761 kullanımına bağlı insanlarda gelişen nöbetler ile sunulan çalışmadan elde edilen 200 mg/kg EGb 761’in epileptiform aktiviteyi artırmasına yönelik bulgular uyumludur.

Ginkgo biloba’nın epilepsi üzerindeki etkisini inceleyen az sayıdaki deneysel çalışmadan bir tanesi elektriksel kindling modeli kullanılarak Çinçilla tavşanlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma bulgularına göre 20 mg/kg dozda uygulanan EGb 761’in proepileptojenik etkiye neden olduğu bildirilmiştir (33). Diğer bir çalışmada PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde 200 mg/kg EGb 761’in erkek Wistar sıçanlarda nöbetleri artırdığı tespit edilmiştir (35). Bununla birlikte konuya ilişkin literatürdeki çalışmalardan bir kısmında da ginkgo ve bileşenlerinin antikonvülzan etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Örneğin farelerde yapılan bir çalışmada PTZ ile oluşturulan tutuşma modelinde 100 mg/kg EGb 761’in antioksidan etkinlik üzerinden nöbetlere karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (34). Ayrıca 25 ve 50 mg/kg dozlarda EGb 761’in kainik asitle oluşturulan nöbetlere karşı sodyum valproatın antikonvülzan ve nöroprotektif etkisini artırdığı tespit edilmiştir (120). Sasaki ve arkadaşları ise elektroşok veya kimyasal yolla konvülziyonlara karşı EGb 761’in antikonvülzan bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (121). Farelerle yapılan bir çalışmada fenitoin ile *Ginkgo biloba* ekstraktının kombinasyonu antiepileptik bir ilaç olan fenitoinin antikonvülzif etkisini artırmıştır ve bu bulgulara dayanarak yazarlar ilaca dirençli epilepsi hastalarında *Ginkgo biloba*’nın tedaviye yardımcı olarak etkili olabileceğini bildirilmişlerdir (122). Sunulan çalışmadan elde edilen bulgular, 200 mg/kg dozda EGb 761’in Wistar sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan PTX’e bağlı olarak gelişen epileptiform aktiviteyi artırdığını göstermiştir. Bu etkiye göre çalışma bulgularımız, EGb 761’in deneysel epilepsi modellerinde antikonvülzan etki sergileyebileceği veya antikonvülzanların etkisini

potansiyalize edebileceğine yönelik iddiaları desteklememektedir. Bununla birlikte uygulanan EGb 761 dozunun etkinliği ve EGB 761'in epilepsiye genel etkisi bakımından elde ettiğimiz bulgular, Yıldırım'ın (2014) çalışmasında sunulan 200 mg/kg EGb 761'in prokonvülzan bir etkiye sahip olduğuna ilişkin bulguları desteklemektedir (35).

Ginkgo biloba çeşitli biyolojik aktivitelere sahip kimyasal bileşenleri içermekte ve bu bileşikler sayesinde nöbet aktivitesini etkileyebilme potansiyeli bulunmaktadır (113, 123, 124). *Ginkgo* bitkisindeki başlıca etken bileşenler ginkgolid A, B ve bilaboliddir (111). *Ginkgo* yaprağında bulunan ginkgolidler ve bilabolidin platelet aktive edici faktör (PAF) antagonisti şeklinde görev yaparak, nöbetlere yol açan iskemik hasar insidansını azalttığı bildirilmiştir (4, 125). Ayrıca ginkgonun glutamat reseptörü olan ve eksitator sinir iletiminde önemli bir rol oynayan NMDA reseptörünün inhibisyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (124). Bu iki mekanizma *Ginkgo biloba*'nın antikonvülzan etkinliğine ilişkin muhtemel mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür. Diğer bir mekanizma ise ginkgo fındığının klinik çalışmalarda ifade edilen prokonvülzan etkisini izah etmeye yöneliktir. Bu mekanizmaya göre ginkgo fındığı 4'-O-metilpridoksin (4-MPN) adında etkili bir nörotoksin içermektedir (126). Bu toksin, ginkgo tohumlarında ve bitkinin diğer kısımlarında bulunmakta ve glutamat dekarboksilazın koenzimi olan pridoksal fosfatın yarışmalı antagonisti olarak işlev görmektedir. Pridoksal fosfatın azalması dekarboksilaz aktivitesinde azalmaya neden olmakta ve böylece GABA oluşumunu da azaltmaktadır (113, 123). *Ginkgo* yaprağındaki bileşenlerden özellikle bilobalid nöbetleri tetiklemeden sorumlu ginkgotoksin metabolizmasını artırmaktadır. Ginkgotoksin metabolizmasının artmasıyla gerçekleşen nöbet tetikleyici mekanizma tam olarak bilinmemektedir (127), fakat ginkgotoksinin bazı hayvan modellerinde yüksek dozlarda nöbetlere ve hatta ölüme neden olduğu oldukça iyi bilinen bir gerçektir (128). Örneğin Lee ve arkadaşları zebra balığı larvalarında ginkgo toksini ile deneysel epilepsi modeli oluşturulabileceğini göstermişlerdir (129). GABA insan beyninde fizyolojik ve patolojik süreçlerde görev yapan önemli bir inhibitör nörotransmitterdir. GABAerjik inhibisyonundaki azalma, nöbetlere yol açan nöronal hipereksitabiliteye neden olabilmektedir (130, 131). Sunulan çalışmada ginkgonun standardize ekstraktı EGb 761'in PTX ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde prokonvülzan bir etki sergilediği gösterilmiştir. Bu etkinin muhtemel mekanizması literatür ışığında yorumlanacak olursa, EGb 761 ekstraktındaki bilobadin,

GABA oluşumunu azaltan 4-MPN üzerindeki potansiyalize edici etkisinin mevcut çalışma bulgularını izah edebilecek güçlü bir ihtimal olduğu düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada, erkek Wistar sıçanlarda 14 gün boyunca 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda uygulanan EGb 761'in PTX ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerindeki etkisi elektrofizyolojik yöntem kullanılarak araştırılmıştır. Ayrıca çalışma kapsamında EGb 761 dozlarının açık alan testinde sıçanların lokomotor performanslarına etkisi de değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre 14 gün boyunca uygulanan EGb 761 dozlarından sadece 200 mg/kg EGb 761 dozunun PTX grubuna göre spike frekansını anlamlı düzeyde artırdığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak 200 mg/kg EGb 761 dozu Wistar sıçanlarda PTX ile indüklenen epileptiform aktiviteyi artırarak prokonvülzan bir etki sergilemiştir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

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

- EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçların hayvanların ağırlıkları ve dolayısı ile beslenmeleri üzerine herhangi bir olumsuz etkileri bulunmamaktadır.

- Wistar ırkı erkek sıçanlara 14 gün boyunca i.p. olarak uygulanan 50, 100 ve 200 mg/kg EGb 761, 300 mg/kg sodyum valproat ve 100 mg/kg topiramatin davranış verileri olan lokomotor etkinlik ve anksiyete düzeyine herhangi bir olumsuz etki sergilemedi.

- 200 mg/kg EGb 761 dozu PTX ile oluşturulan epileptiform aktivitenin spike frekansını artırarak prokonvülzan bir etki gösterdi.

- Tüm EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçlar epileptiform aktivitenin spike amplitüdünü etkilemedi.

- Tüm EGb 761 dozları ve antiepileptik ilaçlar epileptiform aktivitenin latensini etkilemedi.

EGb 761'in yüksek dozunun prokonvülzan etki sergileyebileceği yönünde elde ettiğimiz bulguların gözden geçirilmesi ve *Ginkgo biloba*'nın epileptik nöbetler üzerindeki etkisinin yeterince anlaşılabilmesi için, farklı deneysel epilepsi modelleri ve moleküler araştırma yöntemleri kullanılarak yeni çalışmaların yapılması oldukça önemli görünmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Zimmermann M, Colciaghi F, Cattabeni F, Di Luca M (2002). Ginkgo biloba extract: from molecular mechanisms to the treatment of Alzheimer's disease. *Cell Mol Biol* 48: 613–623.
2. Smith JV, Luo Y (2004). Studies on molecular mechanism of Ginkgo biloba extract. *Appl Microbiol Biotechnol* 64 (4): 465-472.
3. Anon (1992). Herbal remedies market in USA: Growth areas. OTC Market Report Update USA.
4. Smith PF, MacLennan K, Darlington CL (1996). The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet activating factor (PAF). *J Ethnopharmacol* 50: 131–9.
5. Defeudis FV (2002). Bilobalide and Neuroprotection. *Pharmacol Res* 46: 565-568.
6. Smith JV 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.
7. 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.
8. Bastianetto S, Ramassamy C, Dore S, Christen Y, Poirier J, Quirion R (2000). The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by betaamyloid. *Eur J Neurosci* 12: 1882–1890.
9. De Boer HM (2002). “Out of the shadows:” a global campaign against epilepsy. *Epilepsia* 43 (6): 7-8.
10. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 71 (6): 576-86.
11. Karamustafalıoğlu O, Demirkıran S (2004). Psikiyatrik bozukluklarda topiramat kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 14: 26-37.
12. Nakamura J, Tamura S, Kanda T, Ishii A, Ishihara K, Serikawa T, Yamada J, Sasa M (1994). Inhibition by topiramate of seizures in spontaneously epileptic rats and DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol* 254: 83-89.
13. Shneker BF, Fountain NB (2003). Epilepsy. *Dis Mon* 49: 426-478.

14. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL (1994). Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 35: 450-460.
15. Ak Sonat F (2009). Antiepileptikler ve yeni bir antiepileptik olan topiramatin epilepsi tedavisindeki yeri ve önemi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 15 (6): 987-992.
16. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy. *Epilepsy Res* 85: 31–45.
17. Sander JW (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 16 (2): 165-70.
18. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA (1996). Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 71: 570-5.
19. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1991). The prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 32: 429-45.
20. Mesulam MM (1998). From sensation to cognition. *Brain* 121: 1013-52.
21. Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG (1984). Clinical application of the P3 component of event-related potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 59: 85-103.
22. Polich J (1993). Cognitive brain potentials. *Curr Dir Psychol Sci* 2: 175-179.
23. Göksan B (1998). Epilepside tanı yöntemleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu, İstanbul, 9 Ekim 1998, 39-50.
24. Marangoz C (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi* 14: 147-186.
25. Fisch BJ, Pedley TA (1987). Generalized tonic-clonic epilepsies. *Epilepsy: Electroclinical Syndromes* 151-185.
26. Fisher RS (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev* 14: 245-278.
27. White HS (2003). Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions. *Epilepsia* 44 (7): 2–8.
28. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwel N, Matheis RJ, Noskin O, Richards JA, Schoenberger NE (2000). Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil* 81 (5): 668-78.
29. Winter E (1989). Effects of an extract of Ginkgo biloba on learning and memory in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 38: 109-14.

30. Wheatley D (1999). Ginkgo biloba in the treatment of sexual dysfunction due to antidepressant drugs. *Hum Psychopharmacol* 14: 512-3.
31. Granger AS (2001). Ginkgo Biloba precipitating epileptic seizures. *Age Ageing* 30 (6): 523-525.
32. Miwa H, Iijima M, Tanaka S, Mizuno Y (2001). Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts. *Epilepsia* 42 (2): 280-281.
33. Ivetic V, Popovic M, Naumovic N, Radenkovic M, Vasic V (2008). The effect of Ginkgo Biloba (EGb 761) on epileptic activity in rabbits. *Molecules* 13: 2509-2520.
34. 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 (8): 1504-10.
35. Yıldırım H (2014). Pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet modelinde Ginkgo biloba'nın ağrı duyarlılığı ve nöbetlere etkisi. Yüksek lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
36. Söderpalm B (2002). Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6: 3-9.
37. Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T (2014). Epilepsy: new advanced. *Lancet* 6736 (14): 60456-6.
38. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ (1999). Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the fourth Eilat conference. *Epilepsy Res* 34: 1-41.
39. Maschio M, Albani F, Jandolo B, Zarabla A, Contin M, Dinapoli L, Fabi A, Pace A, Baruzzi A (2008). Temozolamide treatment does not affect topiramate and oxcarbazepine plasma concentrations in chronically treated patients with brain tumor-related epilepsy. *J Neurooncol* 90: 217-221.
40. Diamond BJ, Bailey MR (2012). Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. *Psychiatr Clin North Am* 36 (1): 73-83.
41. Pereira E, Barros L, Ferreira CFR (2013). Chemical characterization of Ginkgo biloba L. and antioxidant properties of its extracts and dietary supplements. *Ind Crop products* 51: 244-248.

42. Chan PC, Xia Q, Fu PP (2007). Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Exotoxicol* 25 (3): 211-44.
43. Zhou Z, Zheng S (2003). The missing link in Ginkgo evolution. *Nature* 423 (6942): 821-2.
44. Strømgaard K, Nakanishi K (2004). Chemistry and biology of terpene trilactones from Ginkgo biloba. *Angew Chem Int Ed Engl* (13): 1640-58.
45. Singh B, Kaur P, Gopichand, Singh RD, Ahuja PS (2008). Biology and chemistry of Ginkgo biloba. *Fitoterapia* 79 (6): 401-18.
46. Huh H, Staba EJ (1992). Botany and chemistry of Ginkgo biloba L. *J Herbs Spices Med Plants* 1 (1-2): 91-124.
47. Mohanta TK, Tamboli Y, Zubaidha PK (2014). Phytochemical and medicinal importance of Ginkgo biloba L. *Nat Prod Res* 28 (10): 746-52.
48. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL (2008). Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report* 10 (12): 1-23.
49. Heinonen T, Gaus W (2015). Cross matching observations on toxicological and clinical data for the assessment of tolerability and safety of Ginkgo biloba leaf extract. *Toxicology* 327: 95-115.
50. Drieu K, Jaggy H (2000). In Ginkgo biloba. *Med Arom Plants Ind Profiles* 12: 267-277.
51. McKenna DJ, Jones K, Hughes K (2001). Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Altern Ther Health Med* 7 (5): 70-86.
52. DeFeudis FV (1991). Ginkgo biloba extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications. Elsevier 1-188.
53. Jaggy H, Koch E (1997). Chemistry and biology of alkylphenols from Ginkgo biloba L. *Pharmazie* 52 (10): 735-738.
54. Juretzek W (1997). Recent Advances in Ginkgo biloba Extract (EGb 761). Tokyo: Springer-Verlag 341-358.
55. Weoerdenbag HJ, Van Beek TA (1997). Ginkgo biloba. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 3: 51-66.

56. DeFeudis F, Drieu K (2000). Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets* 1: 25–58.
57. DeFeudis FV (1998). Ginkgo biloba extract (EGb 761): From Chemistry to Clinic. Ullstein Medical Verlagsgesellschaft, Weisbaden, Germany .
58. Oberpichler H, Sauer D, Rossberg C, Mennel HD, Kriegelstein J (1990). PAF antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 133–135.
59. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R (1996). Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in out patients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 29 (2): 47–56.
60. Ralf I, Natalia B, Amos KD (2011). Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 26: 1186–1194.
61. Sastre J, Millan A, Garcia de la Asuncion J, Pla R, Juan G, Pallardo, O'Connor E, Martin JA, Droy-Lefaix MT, Vina J (1998). A Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 24 (2): 298–304.
62. 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 (2): 748–755.
63. Oyama Y, Okazaki E, Chikahisa L, Nagano T, Sadakata C (1996). Oxidative stress-induced increase in intracellular Ca^{2+} and Ca^{2+} -induced increase in oxidative stress: an experimental model using dissociated rat brain neurons. *Jpn J Pharmacol* 72 (4): 381-5.
64. Dubey AK, Shankar PR, Upadhyaya D, Deshpande VY (2004). Ginkgo biloba—an appraisal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2 (3): 225–229.
65. 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 (5): 1009–1016.

66. 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: 207.
67. Marcilhac A, DakineN, BourhimN, Guillaume V, Grino M, Drieu K, Oliver C (1998). Effect of chronic administration of Ginkgo biloba extract or Ginkgolide on the hypothalamic pituitary adrenal axis in the rat. *Life Sci* 62 (25): 2329–2340.
68. Caton R (1875). The electric currents of brain. *Brit Med J* 2: 278.
69. Smith SJ (2005). EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 2-7.
70. Öge AE (2004). *Nöroloji*. 1. baskı. İstanbul.
71. Fisch BJ (1997). *Spehlmann'ın EEG El Kitabı*. 6. baskı. İstanbul, 591-605.
72. Sharbrough F, Chatrian GE, Lesser RP, Lüders H, Nuwer M, Picton TW (1991). American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 8: 200-2.
73. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000). *Principles of Neural Science*. 4ed. New York: Elsevier.
74. Guyton AC, Hall JE (2013). *Tıbbi Fizyoloji*. 12. Baskı. İstanbul.
75. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel, J (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46: 470–472.
76. Bowman J, Dudek FE, Spitz M (2001). Epilepsy. In: *Nature encyclopedies of life sciences*. Nature Publishing Group, London. Media: <http://www.els.net>.
77. Reynolds EH (2007) Jackson, Todd and the concept of “discharge” in epilepsy. *Epilepsia* 48: 2016–2022.
78. Hippocrates (1985) The sacred disease. In: *The genuine works of Hippocrates*. The classics of medicine library. Gryphon Editions, Birmingham, Alabama.
79. Reynolds EH (2004) Todd, Faraday and the electrical basis of epilepsy. *Epilepsia* 45: 985–992.
80. Hughlings Jackson J (1873). On the anatomical, physiological, and pathological investigations of epilepsies. *West Riding Lunatic Asylum Med Rep* 3: 315–49.

81. Zupec Kania BA, Spellman E (2009). An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Epilepsia* 50 (6): 589-96.
82. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 51: 883–90.
83. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, The ILAE Commission on Epidemiology (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 52 (7): 2–26.
84. Newton CR, Garcia HH (2012). Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 380: 1193–201.
85. Jallon P (2006). Epidemiology of epilepsies. In: Panayiotopoulos, CP (Ed), *A Practical Guide to Childhood Epilepsies*. Oxford 17–20.
86. Matsumoto H, Ajmone Marsan C (1964). Cellular mechanisms in experimental epileptic seizures. *Science* 144: 193–4.
87. Holmes GL, Ben-Ari Y (2003). Seizing hold of seizures. *Nature Med* 9: 994–6.
88. Bragin A, Engel J, Wilson CL (1999). Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100-500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* 40: 127–37.
89. Engel J (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42: 796–803.
90. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981). Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489–501.
91. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51: 676–85.
92. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389–99.
93. Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J (2010). Experimental models in epilepsy. *Neurologia* 25: 181-8.

94. Engel JJ, Schwartzkroin PA (2006). What Should Be Modeled? In: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, (eds): Models of Seizures and Epilepsy. Elsevier Academic Press 1-14.
95. Contreras D (2000). Experimental models in epilepsy. Elsevier Academic Press, USA. *Revista de Neurologia* 30: 370-376.
96. Löscher W (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure* 20 (5): 359-68.
97. Rogawski MA, Löscher W (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 10 (7): 685-92.
98. McCorry D, Chadwick D, Marson A (2004). Current drug treatment of epilepsy in adults. *Lancet* 3: 729-735.
99. Löscher W (2002). Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 23: 113-118.
100. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg* 100 (4): 201-13.
101. Gökçil Z (2008). Epilepside elektroensefalografi. 1. baskı. İstanbul, 475-499.
102. Sierra-Paredes G, Galán-Valiente J, Vazquez-Illanes MD, Aguilar-Veiga E, Soto-Otero R, Mendez-Alvarez E, Sierra-Marcuño G (1998). Extracellular amino acids in the rat hippocampus during picrotoxin threshold seizures in chronic microdialysis experiments. *Neurosci Lett* 248 (1): 53-6.
103. Kleijnen J and Knipschild P (1992). Ginkgo biloba. *The Lancet* 1136–1139.
104. Marangoz AH, Yıldırım M (2012). Penisilinle oluşturulan epilepside kolinerjik ve nitrejik maddelerin diken amplitüdüne etkisi. *J Exp Clin Med* 29: 304-310.
105. Prut I, Belzung C (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* 463: 3-33.
106. Bingöl CA (2007). Epilepsi rehberi. *Epilepsi* 18 (1): 26-28.
107. Das P, Bell-Horner CL, Machu TK, Dillon GH (2003). The GABA(A) receptor antagonist picrotoxin inhibits 5-hydroxytryptamine type 3A receptors. *Neuropharmacology* 44 (4): 431-8.
108. MacLennan K, Darlington CL, Smith PF (2002). The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol* 67 (3): 235-257.

109. Luo Y (2001). Ginkgo biloba neuroprotection: Therapeutic implications in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 3 (4): 401-407.
110. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF (1997). A placebo-controlled, double blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 278 (16): 1327-1332.
111. Harms SL, Garrard J, Schwinghammer P, Eberly LE, Chang Y, Leppik IE (2006). Ginkgo biloba use in nursing home elderly with epilepsy or seizure disorder. *Epilepsia* 47 (2): 323-9.
112. Hasegawa S, Oda Y, Ichiyama T, Hori Y, Furukawa S (2006). Ginkgo nut intoxication in a 2-year-old male. *Pediatr Neurol* 35 (4): 275-6.
113. Kajiyama Y, Fujii K, Takeuchi H, Manabe Y (2002). Ginkgo seed poisoning. *Pediatrics* 109: 325-7.
114. Wada K, Ishigaki S, Ueda K, Sakata M, Haga M (1985). An antivitamin B6, 4'-methoxypyridoxine, from the seed of Ginkgo biloba L *Chem Pharm Bull.* 33 (8): 3555-7.
115. Arahata Y, Inoue T (2003). Ginkgo nuts intoxication. *Shonika* 44: 387-91.
116. Wada K (2005). Ginkgo seed food poisoning. *Chudoku Kenkyu* 18: 11-6.
117. Gregory PJ (2001). Seizure associated with Ginkgo biloba? *Ann Intern Med* 134 (4): 344.
118. Itel TM, Eralp E, Tsanibis E, Itii KZ, Siein U (1996). Central nervous system effects of Ginkgo biloba, a plant enrtract. *Am J Ther* 3: 63-73.
119. Lebert F, Haienbroeloi C, Pasquier F, Petit H (1996). Convulsive effects of tacrine. *Lancet* 347: 1339-40.
120. Abdel-Wahab BA, Metwally ME (2011). Ginkgo biloba enhances the anticonvulsant and neuroprotective effects of sodium valproate against kainic acid-induced seizures in mice. *J. pharm. toxicol.* 6 (8): 679-690.
121. Sasaki K, Wda K, Hatta S, Ohshika H, Haga M (1997). Bilobalide, a constituent of Ginkgo biloba L., potentiates drug-metabolizing enzyme activities in mice: possible mechanism for anticonvulsant activity against 4-O-methylpyridoxine-induced convulsions. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 96 (1): 45-46.

122. Zhang C, Fan Q, Chen SL, Ma H (2015). Reversal of P-glycoprotein overexpression by Ginkgo biloba extract in the brains of pentylenetetrazole-kindled and phenytoin-treated mice. *Kaohsiung J Med Sci* 31 (8): 398-404.
123. Arenz A, Klein M, Fiehe K (1996). Occurrence of neurotoxic 4-O-methylpyridoxine in Ginkgo biloba leaves, ginkgo medications, and Japanese ginkgo food. *Planta Med* 62: 548–551.
124. Weichel O, Hilgert M, Chatterjee SS (1999). Bilobalide, a constituent of Ginkgo biloba inhibits NMDA-induced phospholipase A2 activation and phospholipid breakdown in rat hippocampus. *NaunynSchmiedeberg's Arch Pharmacol* 360: 609–615.
125. Panetta T, Marcheselli VL, Braquet P (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.
126. Shannon M, McElroy EA, Liebelt EL (2003). Toxic seizures in children: case scenarios and treatment strategies. *Pediatr Emerg Care* 19 (3): 206-210.
127. Sasaki K, Hatta S, Wada K (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.
128. Leistner E, Drewke C (2010). Ginkgo biloba and ginkgotoxin. *J Nat Prod* 73: 86-92.
129. Lee GH, Sung SY, Chang WN, Kao TT, Du HC, Hsiao TH, Safo MK, Fu TK (2012). Zebrafish larvae exposed to ginkgotoxin exhibit seizure-like behavior that is relieved by pyridoxal-5'-phosphate, GABA and anti-epileptic drugs. *Dis Model Mech* 5 (6): 785-95.
130. Knowles WD, Awad IA, Nayel MH (1992). Differences of in vitro electrophysiology of hippocampal neurons from epileptic patients with mesiotemporal sclerosis versus structural lesions. *Epilepsia* 33: 601–9.
131. Er K, Yildirim M, Taşdemir T, Akca M, Abidin I (2014). Electrophysiological evidence on epileptiform activity enhanced by electrical stimulation of teeth in rats. *Neurol Res* 36 (7): 673-8.

10. ETİK KURUL ONAYI

**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 : "Sıçanlarda Ginkgo Bilobanın Epileptiform Aktivite ve Davranışa Etkileri"			
Çalışmacılar : Prof.Dr.Mehmet YILDIRIM, Yük.Lis.Öğr.Esra ŞEKERCI			
Anabilim Dalı : Fizyoloji			
Etik Kurul Dosya No 2014/ 46	Etik Kurul Toplantı Tarihi 17.06.2014	Etik Kurul Toplantı No 2014/13	Etik Kurul Karar No 15
Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında toplanıp; "Sıçanlarda Ginkgo Bilobanın Epileptiform Aktivite ve Davranışa Etkileri" 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			

11. ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ŞEKERCİ, Esra
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum tarihi ve yeri : 1990, Trabzon/Şalpazarı
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0(543) 8202613
E-Posta : esrasekerici61@gmail.com
Yazışma adresi : Yıldızlı Mahallesi Cumhuriyet Caddesi No:9 Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisan	Recep Tayyip ERDOĞAN Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2012
Lise	Fatih (YDA) Lisesi/Trabzon	2007

YABANCI DİL : İngilizce

YAYINLAR/BİLDİRİLER:

1. Şekerci E., Gedikli Ö., Yildirim M., "Protective Role Of Ascorbicacid Against Spike-Wave Discharges In A Genetic Model Of Absence Epilepsy", 13th Turkish Neuroscience Congress, Konya, Türkiye, 30 Nisan - 3 Mayıs 2015, cilt.9, no.1, ss.65-65.