



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PENİSİLİN G İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİYE İRİSİNİN  
ETKİSİ**

Yasemin ŞAHİN YILDIZ  
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Şerif DEMİR

DÜZCE, 2021

## **KABUL VE ONAY**

Doktora Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan “Penisilin G ile Oluşturulan Epilepsiye İrisinin Etkisi” adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarihi:** 08/07/2021

**TEZ SINAV JÜRİSİ**



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

8 Temmuz 2021

Yasemin ŞAHİN YILDIZ



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca, her zaman desteği, yardımları ve yönlendirmeleriyle yanımda olan, eğitimimde ve tezimin oluŐturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e en iğten dileklerle teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca katkılarını esirgemeyen değerli hocam Dr.Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'e, laboratuvar çalışmaları sırasındaki katkılarında dolayı Öğr. Gör. Ali GÖK'e, istatistiksel analizlerdeki katkıları için Dr.Öğr. Üyesi Mehmet Ali SUNGUR'a ve her daim yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından 2020.04.01.1074 numaralı proje ile desteklenmiŐtir.

**Yasemin ŞAHİN YILDIZ**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xv
RESİMLER LİSTESİ.....	xxi
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xxii
ÖZET .....	1
ABSTRACT .....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	3
2. GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. Beyin Korteksi .....	6
2.1.1. Beyin korteksinin tabakaları .....	6
2.1.2. Beyin korteksindeki hücre tipleri.....	8
2.1.2.1. Granüler (stellate) hücreler .....	8
2.1.2.2. Piramidal hücreler .....	8
2.1.2.3. Fusiform (iğsi) hücreler .....	9
2.1.2.4. Cajal'ın horizontal hücreleri .....	9
2.1.2.5. Martinotti hücreleri .....	9
2.2. Epilepsi ve Tanımı.....	9
2.2.1. Tarihte epilepsi .....	10
2.2.2. Epilepsi epidemiyolojisi.....	12
2.2.3. Epilepside etiyolojik faktörler .....	15
2.2.3.1. Yapısal etiyoloji.....	16
2.2.3.2. Genetik etiyoloji .....	19
2.2.3.3. Enfeksiyöz etiyoloji .....	19
2.2.3.4. Metabolik etiyoloji .....	20
2.2.3.5. İmmün etiyoloji .....	20
2.2.3.6. Bilinmeyen etiyoloji .....	21

2.2.4. Epilepsinin sınıflandırılması.....	21
2.2.5. Epilepsi patofizyolojisi .....	24
2.2.6. Epilepside tanı ve tedavi .....	27
2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri .....	28
2.3.1. Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri .....	30
2.3.1.1. Penisilin modeli .....	30
2.3.1.2. Bikukulin modeli.....	31
2.3.1.3. Pikrotoksin modeli.....	31
2.3.1.4. Striknin modeli.....	31
2.3.1.5. GABA kesilmesi .....	31
2.3.2. Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri.....	32
2.3.2.1. Metaller .....	32
2.3.2.2. Temperatur (soğutma) modeli.....	32
2.3.2.3. Işın modeli .....	33
2.3.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri .....	33
2.3.3.1. Kainik asit modeli .....	33
2.3.3.2. Tetanos toksini modeli.....	33
2.3.3.3. Prepiriform korteks modeli .....	34
2.3.3.4. Tutuşma (kindling) modeli.....	34
2.3.4. Generalize-absans nöbet modelleri .....	34
2.3.4.1. Talamusun uyarılması .....	34
2.3.4.2. Çift taraflı odak modeli .....	35
2.3.4.3. Sistemik penisilin modeli.....	35
2.3.4.4. Gama hidroksi bütirat modeli .....	35
2.3.4.5. Opioid peptit modeli .....	36
2.3.4.6. Genetik model .....	36
2.3.5. Grand mal (jeneralize tonik-klonik) epilepsi modelleri.....	36
2.3.5.1. Işığa duyarlı babun modeli .....	37
2.3.5.2. Odyojenik epilepsi modeli .....	37
2.3.5.3. Epileptik fare (E1) modeli.....	37
2.3.5.4. Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan modeli.....	38
2.3.5.5. Maksimal elektroşok (MES) modeli.....	38
2.3.5.6. Pentilentetrazol modeli.....	38

2.3.5.7. Penisilin modeli (tonik-klonik) .....	38
2.3.6. Status epileptikus modelleri.....	39
2.3.6.1. Lityum pilokarpin modeli .....	39
2.3.6.2. Kobalt-homosistein modeli.....	39
2.3.6.3. Elektriksel modeller .....	40
2.4. Elektroensefalogram (EEG).....	40
2.4.1. EEG aktivitesinin fizyolojik temeli .....	40
2.4.2. EEG'nin kaydedilmesi ve değerlendirilmesi.....	41
2.4.3. EEG dalgaları .....	43
2.4.3.1. Alfa dalgaları.....	45
2.4.3.2. Beta dalgaları .....	45
2.4.3.3. Teta dalgaları .....	46
2.4.3.4. Delta dalgaları .....	46
2.4.3.5. Gama dalgaları.....	46
2.4.4. Epilepside diken ve keskin dalgalar.....	46
2.5. İrisin .....	47
2.5.1. İrisinin tarihçesi ve isimlendirilmesi.....	47
2.5.2. İrisinin yapısı .....	47
2.5.3. İrisinin oluşumu ve etki mekanizması .....	48
2.5.4. İrisinin başlıca doku dağılımları .....	50
2.5.5. İrisinin sinyal yolları .....	52
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>56</b>
3.1. Deney Hayvanları.....	56
3.2. Deney Grupları, Kimyasal Maddeler ve Dozları .....	56
3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü .....	57
3.3.1. Cerrahi prosedür ve epileptiform aktivitenin oluşturulması .....	57
3.3.2. Elektrofizyolojik kayıtlar .....	59
3.4. İstatiksel Analiz .....	62
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>63</b>
4.1. Elektrokortikografik Bulgular.....	63
4.1.1. Sham gruplarında ve penisilin ile uyarılmayan ratlarda irisin uygulamalarının etkisi.....	63
4.1.2. Penisilin ile uyarılan ratlarda epileptiform aktivitenin incelenmesi .....	63

4.1.3. İrisinin ilk epileptiform aktivitenin başlangıç zamanı üzerindeki etkisi	65
4.1.4. İrisin uygulamalarının epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	66
4.1.4.1. İrisinin 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	67
4.1.4.2. İrisinin 6-10. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	69
4.1.4.3. İrisinin 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	70
4.1.4.4. İrisinin 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	71
4.1.4.5. İrisinin 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	72
4.1.4.6. İrisinin 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	73
4.1.4.7. İrisinin 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	74
4.1.4.8. İrisinin 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	75
4.1.4.9. İrisinin 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	76
4.1.4.10. İrisinin 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	77
4.1.4.11. İrisinin 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	78
4.1.4.12. İrisinin 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	79
4.1.4.13. İrisinin 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	80
4.1.4.14. İrisinin 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	81
4.1.4.15. İrisinin 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	82
4.1.4.16. İrisinin 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	83
4.1.4.17. İrisinin 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	84
4.1.4.18. İrisinin 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi	85

4.1.4.19. İrisinin 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi .....	86
4.1.4.20. İrisinin 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi .....	88
4.1.4.21. İrisinin 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi .....	89
4.1.4.22. İrisinin 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi .....	90
4.1.4.23. İrisinin 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi .....	91
4.1.4.24. İrisinin 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi .....	92
4.1.5. İrisin uygulamalarının toplam epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi .....	93
4.1.6. İrisin uygulamalarının epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	94
4.1.6.1. İrisinin 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi.....	95
4.1.6.2. İrisinin 6-10. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	96
4.1.6.3. İrisinin 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	98
4.1.6.4. İrisinin 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	99
4.1.6.5. İrisinin 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	100
4.1.6.6. İrisinin 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	101
4.1.6.7. İrisinin 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	102
4.1.6.8. İrisinin 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	103
4.1.6.9. İrisinin 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	104
4.1.6.10. İrisinin 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	105
4.1.6.11. İrisinin 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	106

4.1.6.12. İrisinin 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	107
4.1.6.13. İrisinin 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	108
4.1.6.14. İrisinin 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	109
4.1.6.15. İrisinin 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	110
4.1.6.16. İrisinin 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	111
4.1.6.17. İrisinin 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	112
4.1.6.18. İrisinin 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	113
4.1.6.19. İrisinin 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	114
4.1.6.20. İrisinin 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	115
4.1.6.21. İrisinin 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	116
4.1.6.22. İrisinin 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	117
4.1.6.23. İrisinin 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	118
4.1.6.24. İrisinin 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi .....	119
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>121</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>125</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>141</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 2. 1.</b> Türkiye epilepsi prevalans çalışmaları ve sonuçları (prevalans değerleri, 1000 kişiye göre) .....	13
<b>Tablo 2. 2.</b> Farklı ülkelerde yapılmış epilepsi insidans ve prevalans çalışmaları ve sonuçları.....	14
<b>Tablo 2. 3.</b> Etiyolojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları (tüm yaşlarda). (Rochester, Minnesota, 1935-1984).....	16
<b>Tablo 2. 4.</b> Deneysel epilepsi modelleri.....	29
<b>Tablo 3. 1.</b> İrisin uygulanan gruplar.....	57
<b>Tablo 4. 1.</b> Kontrol ve İrisin gruplarında ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı açısından karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	65
<b>Tablo 4. 2.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	68
<b>Tablo 4. 3.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 6-10. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	69
<b>Tablo 4. 4.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	70
<b>Tablo 4. 5.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	71
<b>Tablo 4. 6.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından	

elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	72
<b>Tablo 4. 7.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	73
<b>Tablo 4. 8.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	74
<b>Tablo 4. 9.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	75
<b>Tablo 4. 10.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	76
<b>Tablo 4. 11.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	77
<b>Tablo 4. 12.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	79
<b>Tablo 4. 13.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	80
<b>Tablo 4. 14.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	81

<b>Tablo 4. 15.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	82
<b>Tablo 4. 16.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	83
<b>Tablo 4. 17.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	84
<b>Tablo 4. 18.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	85
<b>Tablo 4. 19.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	86
<b>Tablo 4. 20.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	87
<b>Tablo 4. 21.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	88
<b>Tablo 4. 22.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	89
<b>Tablo 4. 23.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından	

elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	90
<b>Tablo 4. 24.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	91
<b>Tablo 4. 25.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	92
<b>Tablo 4. 26.</b> Tüm gruplarda penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrası 120 dakikalık ECoG kaydında gözlenen toplam diken dalga sayılarına ait istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	93
<b>Tablo 4. 27.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	96
<b>Tablo 4. 28.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 6-10. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	97
<b>Tablo 4. 29.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	98
<b>Tablo 4. 30.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	99
<b>Tablo 4. 31.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir. ....	100

<b>Tablo 4. 32.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	101
<b>Tablo 4. 33.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	102
<b>Tablo 4. 34.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	103
<b>Tablo 4. 35.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	104
<b>Tablo 4. 36.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	105
<b>Tablo 4. 37.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	106
<b>Tablo 4. 38.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	107
<b>Tablo 4. 39.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	108
<b>Tablo 4. 40.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde	

edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	109
<b>Tablo 4. 41.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	111
<b>Tablo 4. 42.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	112
<b>Tablo 4. 43.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	113
<b>Tablo 4. 44.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	114
<b>Tablo 4. 45.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	115
<b>Tablo 4. 46.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	116
<b>Tablo 4. 47.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	117
<b>Tablo 4. 48.</b> Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. ....	118

**Tablo 4. 49.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretili değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. .... 119

**Tablo 4. 50.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretili değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir. .... 120



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. 1881 ve 2017 sınıflaması terminoloji farkları <sup>111</sup> .....	21
Şekil 2. 2. ILAE 2017 epilepsi sınıflaması .....	22
Şekil 2. 3. ILAE 2017 Nöbet tipleri sınıflandırması genişletilmiş versiyonu .....	23
Şekil 2. 4. Uluslararası 10-20 sistemi elektrot yerleşimleri <sup>32</sup> .....	42
Şekil 2. 5. EEG sinyalinin oluşturan beş farklı frekans bandı .....	43
Şekil 2. 6. Gözlerin açılması ile EEG’de gözlenen alfa blokajı ve yerini beta ritmine bırakması <sup>5</sup> .....	44
Şekil 2. 7. Uyku evreleri ve EEG görünüşleri <sup>185</sup> .....	45
Şekil 2. 8. Jeneralize diken ve yavaş dalga aktivitesine sahip anormal EEG gösterimi <sup>247</sup> .....	47
Şekil 2. 9. İrisin molekülünün aminoasit sekansı <sup>189</sup> .....	48
Şekil 2. 10. FNDC5’in proteolitik parçalanması sonucu irisinin oluşumu <sup>191</sup> .....	48
Şekil 2. 11. Sinyal yolları aracılığıyla Fnrc5/İrisin'in aracılık ettiği temel fizyolojik aktivitelerin şematik gösterimi <sup>217</sup> .....	54
Şekil 3. 1. ECoG kayıtlarının eldesinde kullanılan yazılım (LabChart v.8 Pro, AD Instruments) ve kayıt anından (nöbet öncesi 10 nM irisin grubu) bir görüntü. ....	61
Şekil 3. 2. ECoG kayıtlarının eldesinde kullanılan yazılım (LabChart v.8 Pro, AD Instruments) ve kayıt anından (kontrol grubu) bir görüntü. ....	61
Şekil 4. 1. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu sonrası başlayan epileptiform aktivite kaydı.....	63
Şekil 4. 2. Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri.....	64
Şekil 4. 3. Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga genliği (mV) değerleri.....	65
Şekil 4. 4. Kontrol ve irisin gruplarında ilk epileptiform aktivite başlama latensi (*Kontrol grubuna göre anlamlı, P<0,05).....	66
Şekil 4. 5. Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga sıklığı (sayı/dakika) ortalama değerleri.....	67
Şekil 4. 6. Tüm grupların 0-5 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	68

<b>Şekil 4. 7.</b> Tüm grupların 6-10 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	70
<b>Şekil 4. 8.</b> Tüm grupların 11-15 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	71
<b>Şekil 4. 9.</b> Tüm grupların 16-20 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	72
<b>Şekil 4. 10.</b> Tüm grupların 21-25 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	73
<b>Şekil 4. 11.</b> Tüm grupların 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	74
<b>Şekil 4. 12.</b> Tüm grupların 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	75
<b>Şekil 4. 13.</b> Tüm grupların 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	76
<b>Şekil 4. 14.</b> Tüm grupların 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	77
<b>Şekil 4. 15.</b> Tüm grupların 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	78
<b>Şekil 4. 16.</b> Tüm grupların 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	79
<b>Şekil 4. 17.</b> Tüm grupların 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	80

<b>Şekil 4. 18.</b> Tüm grupların 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	81
<b>Şekil 4. 19.</b> Tüm grupların 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	82
<b>Şekil 4. 20.</b> Tüm grupların 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	83
<b>Şekil 4. 21.</b> Tüm grupların 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	84
<b>Şekil 4. 22.</b> Tüm grupların 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	85
<b>Şekil 4. 23.</b> Tüm grupların 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	86
<b>Şekil 4. 24.</b> Tüm grupların 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	87
<b>Şekil 4. 25.</b> Tüm grupların 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	88
<b>Şekil 4. 26.</b> Tüm grupların 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	89
<b>Şekil 4. 27.</b> Tüm grupların 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	90
<b>Şekil 4. 28.</b> Tüm grupların 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. # ile işaretli değerler nöbet esnasında 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	91

<b>Şekil 4. 29.</b> Tüm grupların 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı, # ile işaretli değerler ise nöbet esnasında 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	92
<b>Şekil 4. 30.</b> Tüm grupların toplam diken dalga sayısı ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	93
<b>Şekil 4. 31.</b> Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga genliği (mV) ortalama değerleri.....	95
<b>Şekil 4. 32.</b> Tüm grupların 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	96
<b>Şekil 4. 33.</b> Tüm grupların 6-10. Dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	97
<b>Şekil 4. 34.</b> Tüm grupların 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	99
<b>Şekil 4. 35.</b> Tüm grupların 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna, ## ile işaretli değerler ise nöbet öncesi 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	100
<b>Şekil 4. 36.</b> Tüm grupların 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna, ## ile işaretli değerler ise nöbet öncesi 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	101
<b>Şekil 4. 37.</b> Tüm grupların 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna, ## ile işaretli değerler ise nöbet öncesi 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	102
<b>Şekil 4. 38.</b> Tüm grupların 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	103

<b>Şekil 4. 39.</b> Tüm grupların 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	104
<b>Şekil 4. 40.</b> Tüm grupların 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	105
<b>Şekil 4. 41.</b> Tüm grupların 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	106
<b>Şekil 4. 42.</b> Tüm grupların 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	107
<b>Şekil 4. 43.</b> Tüm grupların 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	108
<b>Şekil 4. 44.</b> Tüm grupların 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	109
<b>Şekil 4. 45.</b> Tüm grupların 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	110
<b>Şekil 4. 46.</b> Tüm grupların 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	111
<b>Şekil 4. 47.</b> Tüm grupların 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	112
<b>Şekil 4. 48.</b> Tüm grupların 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	113
<b>Şekil 4. 49.</b> Tüm grupların 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	114

<b>Şekil 4. 50.</b> Tüm grupların 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	115
<b>Şekil 4. 51.</b> Tüm grupların 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	116
<b>Şekil 4. 52.</b> Tüm grupların 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	117
<b>Şekil 4. 53.</b> Tüm grupların 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	118
<b>Şekil 4. 54.</b> Tüm grupların 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	119
<b>Şekil 4. 55.</b> Tüm grupların 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. * ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).....	120

## RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 2. 1.</b> Kortikal gelişim malformasyonları MRG görüntüleri .....	18
<b>Resim 3. 1.</b> Wistar cinsi sıçan .....	56
<b>Resim 3. 2.</b> Kemik yapı üzerindeki tendon ve fasyaların uzaklaştırılmasının ardından alınan görüntü .....	58
<b>Resim 3. 3.</b> Hamilton mikroenjektörü ile intrakortikal enjeksiyon uygulaması .....	59
<b>Resim 3. 4.</b> Kayıt alınabilmesi için elektrotların belirli koordinatlara göre yerleşimi ..	60



## KISALTMALAR ve SİMGELER

$\mu$ V	Mikrovolt
Ach	Asetilkolin
Al(OH) <sub>3</sub>	Alüminyum hidroksit
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase
ATP	Adenozin trifosfat
BBB	Kan-beyin bariyeri
BDNF	Beyinden kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	Beyin omurilik sıvısı
cAMP	Siklik adenozin mono fosfat
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein
E1	Epileptik fare
ECoG	Elektrokortikogram
EEG	Elektroensefalografi
ENIGMA	The enhancing neuro imaging genetics through metaanalysis
EPSP	Eksitator postsinaptik potansiyeller
FNDC5	Fibronektin tip III domain içeren protein 5
GABA	$\gamma$ -aminobütirik asit
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
GHB	Gama hidroksi bütirat
GLUT 1	Glukoz taşıyıcısı tip 1
HSL	Hormon sensitiv lipaz
IL-15	İnterlökin-15
IL6	İnterlökin 6
ILAE	Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği
i.c.	İntrakortikal
i.p.	İntraperitoneal
İPSP	İnhibitör postsinaptik potansiyeller

Kir	İçeri doğrultucu K <sup>+</sup> kanalları
Lrg1	Lösin-zengini alfa-2- glikoprotein-1
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MES	Maksimal elektroşok
MÖ	Milattan önce
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	Milattan sonra
MTLE	Mesial temporal lobe epilepsies
NE	Nöbet Esnasında
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NÖ	Nöbet Öncesinde
NREM	Non Rapid Eye Movement
PGC1 $\alpha$	Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama koaktivatör 1 alfa
PKA	Protein kinaz A
PTZ	Pentilentetrazol
REM	Rapid eye movement
ROS	Reaktif oksijen türleri
SCN1A	Sodyum kanalı alfa-1 subüitesi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TIMP4	Metaloproteinaz doku inhibitörü-4
UCP1	Ayırıcı protein 1
VEGF $\beta$	Vasküler endotelial büyüme faktörü beta

## ÖZET

### PENİSİLİN G İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİYE İRİSİNİN ETKİSİ

Yasemin ŞAHİN YILDIZ  
Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı  
Tez danışmanı Prof. Dr. Şerif DEMİR  
Temmuz 2021, 163 sayfa

Epilepsi, beyin nöronlarındaki anormal ve aşırı elektriksel deşarjlar ile ortaya çıkan ani ve senkronize nöbetler ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Bu çalışmada nöroprotektif etkili ve hücre proliferasyonunu arttırdığı düşünülen irisinin farklı dozlarda (10 ve 100 nM) akut olarak uygulanmasının sıçanlarda penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi üzerindeki etkilerinin elektrofizyolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 49 adet wistar cinsi yetişkin erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar; sham, kontrol grubu (penisilin), irisin grubu, nöbet öncesi ve nöbet esnasında 10 nM ve 100 nM'lık irisin grupları olmak üzere 7 farklı gruba ayrılmıştır. Penisilin haricindeki tüm maddeler intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Sıçanlar 1.25 gr/kg üretan ile anestezide alınmıştır. Sol serebral korteks üzerindeki kemik doku uzaklaştırılarak elektrotlar somatomotor korteks alanına yerleştirilmiştir. Nöbet öncesi penisilin grubuna penisilin verilmeden 30 dakika önce 10 nM ve 100 nM'lık dozlarda irisin uygulaması yapılmıştır. Ardından intrakortikal penisilin (500 IU/2 µl) enjekte edilmiştir ve 120 dakika boyunca kayıt alınmıştır. Nöbet esnasındaki penisilin grubunda ise intrakortikal penisilin enjekte edildikten sonra nöbet oluşumunu takiben 10 nM ve 100 nM'lık irisin uygulaması yapılmıştır ve 120 dakika boyunca ECoG kaydı alınmıştır. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.8 yazılım programı aracılığıyla yapılmıştır. Sham ve sadece irisin gruplarında herhangi bir epileptiform aktivite görülmemiştir. Sonuç olarak irisinin, penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde ilk epileptik aktivite başlama latensini uzattığı, diken dalga sayısı ve genliğini azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar irisinin antiepileptik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Elektrokortikografi, Epilepsi, Epileptiform Aktivite, İrisin, Sıçan

## ABSTRACT

### EFFECT OF IRISIN ON THE EPILEPSY INDUCED BY PENICILLIN G

Yasemin ŞAHİN YILDIZ

Doctoral Thesis, Department of Physiology

Supervisor Prof. Dr. Şerif DEMİR

July 2021, 163 pages

Epilepsy is a neurological disease characterized by sudden and synchronized seizures caused by abnormal and excessive electrical discharges in brain neurons. The purpose of this study was to electrophysiologically examine the effects of acute administration of irisin, which is thought to be neuroprotective and increase cell proliferation, at different doses (10 and 100 nM) on the penicillin-induced experimental epilepsy in rats. Forty-nine adult male Wistar rats were used in the study. The rats were divided into 7 groups: sham, control group (penicillin), irisin group, the pre- and intra-seizure groups of 10 nM and 100 nM irisin. All the substances except penicillin were administered intraperitoneally. The rats were anesthetized using 1.25 g/kg urethane. The bone tissue on the left cerebral cortex was removed and the electrodes were placed in the somatomotor cortex. Thirty minutes before penicillin administration, irisin was administered to the pre-seizure penicillin group at doses of 10 nM and 100 nM. Then, penicillin (500 IU/2 µl) was injected intracortically, and ECoG recording was continued for 120 minutes. On the other hand, 10 nM and 100 nM of irisin were administered to the intra-seizure penicillin group after penicillin was injected intracortically and the seizure occurred, and ECoG recording was continued for 120 minutes. The ECoG recordings were analyzed using the PowerLab Chart v.8 software. No epileptiform activity was observed in the sham group and the irisin-alone group. In conclusion, it was found that irisin prolonged the latency of initial epileptic activity and decreased the number and amplitude of spike-waves in the penicillin-induced experimental epilepsy model. These results suggest that irisin might have an antiepileptic potential.

**Key words:** Electrocorticography, Epilepsy, Epileptiform Activity, Irisin, Rat

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, nöronlarındaki anormal ve aşırı elektriksel deşarjlar ile ortaya çıkan ve senkronize nöbetler ile karakterize olan nörolojik bir hastalıktır<sup>1</sup>. Dünyada 65 milyon insanın epilepsiden etkilendiği tahmin edilmektedir<sup>2</sup>. Epilepsi görülme sıklığında coğrafya, ırk, cinsiyet ve sosyal açıdan farklılık olmadığı belirtilmiştir<sup>3</sup>; fakat düşük gelirli popülasyonlarda epilepsinin yaygınlığı daha yüksektir. Bu durumun özellikle kırsal bölgelerde kafa travması, perinatal hasar ve santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları gibi bazı risk faktörlerinin daha sık görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Epilepsi, yüksek oranda terapötik yanıt ile tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilir<sup>4</sup>. Herhangi yaşta görülebilecek bir hastalık olmakla beraber genellikle bebeklikten ergenliğe kadar olan dönemde ve yaşlılıkta görülebilir<sup>3</sup>.

Epileptik nöbetler, beynin bir ya da daha fazla bölgesinde inhibitör ve eksitatör ileti arasındaki normal dengenin kesintiye uğraması sonucunda oluşur. Nöronal deşarjların dağılımına bağlı olarak bu nöbetler zorlukla fark edilebilen semptomlardan şiddetli konvülsiyonlara kadar uzanabilir. Epilepsinin klinik semptomları heterojendir ve travma, tümör, enfeksiyon veya dejeneratif değişimler gibi serebral disfonksiyon ve hasara neden olan altta yatan çeşitli nedenleri ve fizyopatolojik mekanizmaları yansıttığı için tek bir hastalık olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca beyin patolojisi ile birlikte genetik yatkınlığın da önemli olduğu belirtilmiştir<sup>5</sup>.

Epileptik nöbetler;  $\gamma$ -aminobütirik asid (GABA) gibi inhibitörlerin üretimi, düzeyi ve aktivitesindeki azalma ya da glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterlerdeki artışın bir sonucu olarak gelişmektedir<sup>6</sup>. Antiepileptik ilaçlar, beyindeki GABA etkinliğini arttırarak ya da glutamat reseptörlerini bloke ederek etki göstermektedir<sup>7,8</sup>.

Merkezi sinir sisteminde koruyucu etkilere sahip olduğu bilinen irisinin farmakolojik dozlarda uygulanmasıyla beyindeki nöronal hasarı önleyebileceği ifade edilmiştir ayrıca yapılan çalışmada irisinin nörodejeneratif hastalıklarda etkili bir rol oynayabileceği sonucuna ulaşılmıştır<sup>9</sup>.

Epilepsinin patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve etkili antiepileptik ilaçların geliştirilmesi için deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir<sup>10</sup>. Bu modeller arasında sıklıkla kullanılanlardan biri penisilin modelidir<sup>11</sup>. Penisilin, GABA'nın etkisini baskılayarak epilepsi oluşumuna neden olduğu bilinmektedir<sup>12</sup>.

Epilepside genel tedavi yöntemi antiepileptik ilaç kullanılmasıdır<sup>13</sup>; ancak bu ilaçlara rağmen hastaların yaklaşık %30'unda nöbetler devam etmektedir. Tedaviye karşı oluşan bu direnç mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır<sup>14</sup>. Antiepileptik ilaçların artmış çeşitliliğine rağmen nöbetler tamamen kontrol altına alınamamaktadır. Bu sebeplerden dolayı daha az toksisiteye sahip, daha etkili ve tolere edilebilen yeni antiepileptik ilaçların bulunması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla birçok deneysel epilepsi modelinde farklı kimyasalların antiepileptik özellikleri araştırılmıştır. Bu özelliğe sahip kimyasallardan birinin de irisin olduğu düşünülmektedir<sup>6</sup>.

Yapılan bazı araştırmalarda irisinin nöroprotektif rolleri gösterilmiştir<sup>15-20</sup>. Ayrıca irisinin nörodejeneratif bozuklukların deneysel modellerinde hafıza geliştirme ve sinaptik yeniden modellemede dikkate değer özellikler gösterdiği ifade edilmiştir<sup>16,17,21</sup>. Yapılan bir başka çalışmada ise irisinin hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak beyin hasarını hafifletebileceği ve ayrıca fokal serebral iskemi/reperfüzyondan sonra kan-beyin bariyerini (BBB) bozulmaya karşı koruyabileceği gösterilmiştir<sup>22</sup>. Buna paralel olarak Li ve arkadaşları, irisinin iskemi kaynaklı nöronal yaralanmayı azaltabileceğini göstermiştir. Ek olarak irisin uygulanması sonrası oksidatif stres parametrelerinin seviyelerinde azalma gözlenmiştir<sup>20</sup>. Elhady ve ark. tarafından yapılan çalışmada epilepsili çocuklarda özellikle de kontrolsüz nöbetleri olanlarda serum irisin düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>23</sup>.

Yapılan çalışmalarda inflamasyonun, nöronal hipereksitabilite ve nöbetleri arttırdığı gösterilmiştir<sup>24</sup>. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmayla irisinin antienflamatuar etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır<sup>25-29</sup>. İrisin tedavisi uygulanan deneysel bir modelde inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir<sup>29</sup>. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimini azaltarak makrofaj aktivitesini modüle ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>28</sup>. İrisin seviyesindeki artışın antienflamatuar ve antioksidan etkiyi arttırdığı gösterilmiştir. İrisin düzeyindeki bu artış, nöbet kaynaklı nöroinflamasyona karşı koruyucu bir mekanizma olarak gelişebilir<sup>23</sup>. İrisinin antiepileptik etkisi çok fazla çalışılmamıştır. Pentilentetrazole (PTZ) ile yapılan çalışmalardan biri Erkeç ve ark.

yaptığı çalışmadır. PTZ ile oluşturdukları nöbetlerde, serum ve beyin FNDC5 (fibronektin tip III domain içeren protein 5)/irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu göstermişlerdir<sup>30</sup>. Bizde çalışmamızda penisilin G ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde irisinin antiepileptik etkilerini araştırdık. Çalışmamızda irisinin farklı dozlarının (10 ve 100 nM) akut olarak uygulanmasının etkilerini elektrofizyolojik olarak araştırmayı amaçladık. Ayrıca yaptığımız literatür taramalarında irisinin penisilin modeli deneysel epilepside antiepileptik etkilerinin araştırılmadığını gördük. Çalışmamız, bu yönüyle, irisinin deneysel epilepsideki antiepileptik etkilerini göstermesi açısından ilktir. Bu çalışmamızda irisinin penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde başlangıç latensini uzattığı, diken dalga sayısı ve genliğini azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar irisinin antiepileptik potansiyele sahip olabileceğini ve epilepsinin tedavisinde yeni bir madde olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beyin Korteksi

Beyin korteksi; hareketlerin kontrolü, duyuşsal algı, dil, kişilik özellikleri ve düşünme, hafıza, karar verme, yaratıcılık gibi karmaşık zihinsel olayların şekillendirilmesi gibi sinirsel işlevlerde anahtar rol oynar. Az gelişmiş türlerde bulunmayan ekstra serebral kortikal bölgede yer alan artmış sinirsel devre, eşsiz insan yeteneklerimizin çoğundan sorumludur<sup>31</sup>.

Serebral korteks kafatasının yakın ilişkili kemiklerine göre adlandırılmış olan dört ana loba ayrılır: frontal, temporal, parietal ve oksipital<sup>32</sup>. İnsanlarda serebral korteks 600 cm<sup>3</sup>'lük hacimde<sup>33</sup> ve yaklaşık olarak 0.25 m<sup>2</sup>'lik bir alanı kaplamaktadır. Büyük kısmı sulcus ve fissura'ların derinliklerinde bulunmasından dolayı dış yüzden bakıldığında sadece 1/3'ü görülmektedir<sup>34</sup>. Serebral korteks filogenetik açıdan allokorteks (heterogenic cortex) ve neokorteks (neopallium-isocortex) olmak üzere iki bölümden oluşur<sup>35,36</sup>. Filogenetik bakımdan daha eski olan allokorteks; arşikorteks ve paleokorteksten meydana gelir. Arşikorteks ve paleokorteks histolojik olarak 3 tabakadan oluşmuştur<sup>34</sup>. Serebral korteksin % 10'u allokortektir<sup>33</sup>. Filogenetik olarak daha yeni olan ve serebral korteksin % 90'ını oluşturan neokorteks ise histolojik olarak 6 tabakadan oluşmuştur<sup>34,35</sup>. Tüm memelilerde neokorteks, yaklaşık olarak 2 mm kalınlığında bir hücre tabakasından meydana gelmektedir. Her milimetreküpte yaklaşık 50000 nöron içerir<sup>37</sup>.

#### 2.1.1. Beyin korteksinin tabakaları

Beyin korteksi hücre tabakaları halinde organize olmuştur. Katmanların sayısı ve fonksiyonel organizasyonlarının detayları korteks boyunca değişir. En tipik neokorteks formu, korteksin dış yüzeyinden (piamater) ak maddeye kadar sıralanmış altı katman içerir. Bunlar yüzeyden derine doğru şu şekilde sıralanır<sup>32</sup>:

- 1) Moleküler tabaka (Lamina molecularis)
- 2) Dış granüler tabaka (Lamina granularis externa)
- 3) Dış piramidal tabaka (Lamina pyramidalis externa)
- 4) İç granüler tabaka (Lamina granularis interna)
- 5) İç (dev) piramidal hücre tabakası (Lamina pyramidalis interna)

#### 6) İğsi (fusiform) hücre tabakası (Lamina multiformis)

Korteksin her yerinde bu tabakaların kalınlıkları, içlerindeki nöron tipleri ve dağılımları farklıdır. Hatta korteksin bazı bölgelerindeki tabakalar ayrıt edilemez ve bu bölgelere 'heterotipik korteks' adı verilir. Tüm tabakaların belirgin olduğu korteks bölgelerine ise 'homotipik korteks' adı verilir<sup>34</sup>.

**Moleküler tabaka (Lamina molecularis)**, Korteksin en yüzeyel bölümünde bulunur<sup>34</sup>. Uzantıları bir ağ görünümünde olan<sup>38</sup> ve hücre bakımından fakir olan moleküler tabakada Cajal'ın horizontal hücreleri, Golgi tip II hücreler ve yatay uzanan aksonlar mevcuttur<sup>34</sup>. Sinapslar bakımından önemli bir tabakadır<sup>38</sup>.

**Dış granüler tabaka (Lamina granularis externa)**, granül hücreleri olarak adlandırılan küçük küresel hücrelerden oluşur ve bu nedenle dış granül hücre katmanı olarak adlandırılır<sup>32</sup>. Stellate (granül) hücreler ve küçük piramidal hücrelerin bol miktarda bulunduğu bir tabakadır<sup>34</sup>. Hücrelerin uzantıları ya moleküler tabakaya çıkar ya da granüler alandadır<sup>38</sup>.

**Dış piramidal tabaka (Lamina pyramidalis externa)**, birçoğu piramidal şekilli olan çeşitli hücre (az miktarda stellate hücre<sup>34</sup>) tiplerini içerir. Bu tabakada bulunan piramidal hücreler daha büyük çaplıdır<sup>32</sup>. Hücrelerin apikal (tepe) dendritleri moleküler tabakanın sinaptik alanlarına uzanır. Aksonları ise ak maddeye doğru bir uzanım gösterirler<sup>38</sup>.

**İç granüler tabaka (Lamina granularis interna)**, bu tabakada yatay yönde uzanım gösteren miyelinli aksonların oluşturduğu stria laminae granularis interna bulunur. Primer görme korteksinde daha belirgin olan Gennari'nin şeridi olarak da bilinen bu kısım 'stria occipitalis' adını alır<sup>34</sup>. Miyelinli aksonların haricinde çok sayıda granül hücresi içerir<sup>32</sup>, bu hücrelerin kısa olan aksonları genellikle tabaka içinde kalır bazen de bir sonraki tabakaya uzanır<sup>38</sup>. Ayrıca bu tabakada az miktarda orta ve küçük boy piramidal hücrelerde mevcuttur<sup>34</sup>. Bu tabaka talamustan gelen duyuşal liflerin ana alıcısıdır<sup>5,39</sup>. Talamusun özgül çekirdeklerinden ulaşan afferentler bu tabakada sonlanırken özgül olmayanlar da I-IV. tabakalara yayılım gösterir<sup>3</sup>.

**İç (dev) piramidal hücre tabakası (Lamina pyramidalis interna)**, striatum ve omuriliğe aksonlarını gönderen en büyük piramidal hücreleri (Betz'in dev piramidal hücreleri de dâhil olmak üzere) içerir<sup>39</sup>. Motor kortekste daha kalın olan bu tabakada az miktarda stellate hücrelerde vardır<sup>34</sup>. Bu büyük piramidal hücrelerin apikal dendritleri

en dışta bulunan moleküler tabakaya kadar ulaşabilir. Ayrıca hücresinin tamamının aksonları ak maddeye ulaşır<sup>38</sup>.

**İğsi (fusiform) hücre tabakası (Lamina multiformis)**, oldukça heterojen bir nöron tabakası olduğu için multiform (çoklu) tabaka olarak adlandırılmıştır<sup>32</sup>. Korteksin en derin tabakası olan bu tabakada diğer tabakalarda bulunan hücrelerden farklı olarak çoğunluğu iğ Şekilli olan hücreler bulunur<sup>34,38</sup>. İğsi hücre tabakasının derininde ise beyaz cevher yer alır<sup>34</sup>. Hücreler aksonlarını ak maddeye gönderir<sup>38</sup>.

### **2.1.2. Beyin korteksindeki hücre tipleri**

Beyin korteksinde bulunan hücre tipleri çok çeşitli değildir. Temel olarak granüler (stellate) hücreler, piramidal hücreler ve fusiform (iğsi) hücreler olmak üzere üç ana tip nöron hücresi tanımlanmıştır. Beyin korteksinde bu üç temel hücre tipine ek olarak Cajal'ın horizontal hücreleri ve Martinotti hücreleri de mevcuttur<sup>34</sup>.

#### **2.1.2.1. Granüler (stellate) hücreler**

Poligonal Şekilli ve çok kutuplu (multipolar) olan bu hücrelerin gövdeleri 4-8 µm arasındadır. Hücre gövdesinden tüm yönlere uzanan dendritlerinin olması bu hücrelere yıldız görünümü verir. Uzun aksonlu Golgi tip I ve kısa aksonlu Golgi tip II olmak üzere iki tip granüler hücre vardır<sup>34</sup>. Granüler hücrelerin bazıları eksitator özellik gösterirken bazıları da inhibitör özelliktedir<sup>5,33</sup>. Eksitator özellikte olan granüler hücreler korteksin IV. tabakasında fazladır<sup>33</sup> ve talamustan kaynaklanan duysal bilginin ana alıcısıdır<sup>3</sup>. Nörotransmitter olarak eksitator özellikte olanlar glutamat serbestler, inhibitör özellikte olanlar GABA serbestler<sup>5</sup>.

#### **2.1.2.2. Piramidal hücreler**

Beyin korteksinde en yaygın bulunan hücre tipidir<sup>34</sup>. Piramidal hücreler korteksin tüm tabakalarında mevcut olmakla birlikte II. ve III. tabakalarda daha yaygındır<sup>40</sup>. Hücre gövdesi histolojik kesitlerde tepesi korteksin dış yüzeyine doğru uzanan bir üçgen görünümündedir. Piramit Şekilli bu hücrelerin apeksinden çıkan apikal dendritleri ile bazalinden çıkan çok sayıda bazal dendritleri ve birer aksonları bulunur. Bu nöronlar korteksteeki esas efferent nöronlardır. Bu hücrelerin birçoğunun aksonu beyaz cevhere ulaşırken bir kısmı aynı ya da karşı hemisferdeki kortikal alanlara bir kısmı ise merkezi sinir sisteminin daha alt seviyelerine gider. Piramidal hücre gövdelerinin boyu yaklaşık olarak 10-50 µm arasında değişmekte olup sadece motor kortekste bulunan Betz'in dev

piramidal hücrelerinin yüksekliği ise 80-150 µm arasındadır<sup>34</sup>. Piramidal nöronlar eksitator özelliindedir<sup>41</sup>; nörotransmitter olarak da glutamat ve aspartat kullanır<sup>41,42</sup>.

### **2.1.2.3. Fusiform (iğsi) hücreler**

Korteksin en derin tabakalarında bulunan bu küçük hücrelerin apikal dendritleri ve alt uçlarından çıkan birer aksonları vardır. Ayrıca apikal dendritlerin haricinde bol miktarda dendrite sahiptir. Bu hücrelerin uzun eksenleri korteksin yüzeyine dik olarak uzanır<sup>34</sup>.

### **2.1.2.4. Cajal'ın horizontal hücreleri**

Korteksin en dış tabakasında yer alan bu hücrelerin aksonları korteksin yüzeyine paralel uzanır<sup>34</sup>.

### **2.1.2.5. Martinotti hücreleri**

Martinotti hücreleri iğ şekilli, piramidal, yuvarlak veya multipolar forma sahiptir. Bu hücreler neokorteksin farklı tabakalarında mevcut olmakla birlikte<sup>43</sup> V. tabakada fazla miktarda bulunur<sup>44</sup>. Ayrıca bu hücrelerin aksonları korteksin yüzeyine doğru dik olarak uzanır<sup>34</sup>. Aksonları tüm korteks tabakalarını geçer ve moleküler tabakaya doğru yönelmiştir<sup>43</sup>.

## **2.2. Epilepsi ve Tanımı**

Yalın anlamı ile 'yakalama, tutma' anlamına gelen epilepsi (ἐπιληψία) kavramı eski Yunancada *epi* (ἐπι, üzerine, üzerinde) ön takısı ile lambanein (λαμβάνειν) eyleminden türemiş olan *lepsi* (tutmak, tutup sarsmak) fiilimsi ekinin bir araya getirilmesiyle oluşmuştur. Geçmişte epileptik nöbetleri tanımlamak için farklı toplumlarda ve zamanlarda çok sayıda sözcük kullanılmıştır. Bunlar "Kutsal hastalık, epilence, de epilentia, le hault mal, falling sickness (düşme hastalığı), epilepsie, epilepticke, bennu" gibi ifadelerdir<sup>45</sup>.

Epileptik nöbet 'beyindeki anormal, aşırı ve senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak oluşan belirti veya semptomlar' olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan tüm dünyada yaygın olarak görülen nörolojik bir hastalıktır. Milyonlarca kişinin etkilendiği ve her yaş grubunda görülebilen bu hastalık önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir<sup>46</sup>. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği'ne (ILAE) göre epilepsinin aşağıdaki koşullardan herhangi biri ile tanımlanan bir beyin hastalığı olarak kabul edildiği rapor edilmiştir<sup>47</sup>.

1. En az iki adet provoke edilmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saatten uzun arayla ortaya çıkması,
2. Bir adet provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet geçirmiş olmak ve sonraki 10 yıl içinde başka provoke olmayan nöbet için yüksek riske sahip olmak,
3. Bir epilepsi sendromu tanısı almış olmak.

### 2.2.1. Tarihte epilepsi

Epilepsi, insanlık tarihi kadar eski bir geçmişe sahip bir hastalıktır<sup>48,49</sup>. Epilepsi hakkında bilinen en eski ve detaylı kayıtlar Mezopotamya uygarlığına aittir<sup>45,50</sup>. Arkeolojik araştırmalar sonucu ulaşılan belgelerde eski Mezopotamya uygarlığında epilepsinin günlük yaşamda ve hekimlikte önemli bir yeri olduğu anlaşılmaktadır. Tarihsel verilere göre eski Mezopotamya uygarlığının epilepsi hakkında açıkladığı gözlemleri oldukça ilgi çekicidir. Babil kralı Hummarabi'nin kanunlarının bir maddesinde (MÖ 1750 dolayları) “Satın alınan bir kölede bir ay geçmeden epilepsi (bennu) hastalığı ortaya çıkması durumunda, kölenin satıcısına iade edileceği ve ödenmiş olan paranın geri alınacağı.” ifadesi yer almaktadır<sup>45</sup>. Bu koşulun epilepsi için kabul edilmiş olmasının hastalığın toplum tarafından oldukça olumsuz karşılandığı; hatta tiksinti derecesinde hoş olmayan duygular çağrıştırdığının bir göstergesi olduğu belirtilmiştir<sup>51</sup>. Akadça kökenli “bennu” kavramı için “Ay Tanrısı Sin’in temsilcisi bir şeytan ile ilgilidir (bennu’nun eli)” ifadesi yer almaktadır<sup>52</sup>. Akad dilinde yazılmış bir metinde epileptik bir nöbetin ilk açıklaması yer almaktadır. Bu metne göre epilepsiye benzeyen semptomları olan bir hasta için “boynu sola dönük, elleri/ayakları gergin, gözleri tamamen açık, bilinçsiz ve ağızından köpükler gelen” ifadeleri kullanılmıştır<sup>48</sup>. Babil kataloglarındaki “Sakkiku (tüm hastalıklar/semptomlar)” adlı tıbbi içerikli kaynakta da epilepsi ele alınmıştır<sup>45,53</sup>. Sakkiku’ya göre epilepsinin ruhlar ve şeytanlardan kaynaklandığı düşünülüyordu<sup>54,55</sup>. Vücudun arınması için ise şeytan çıkarma, muska ve lavman gibi teknikler kullanmışlardır<sup>55</sup>.

Eski Mısırlıların Hearst ve Ebers papirüslerinde de epilepsiden bahsedilmiş ve karşılığı olarak “nsj.t” sözcüğü kullanılmıştır<sup>56</sup>.

Hindistan’ın tarihsel (MÖ 2500-MS 500 yılları arasında) tıp metinlerinin derlendiği aynı zamanda yaşam bilimi anlamına gelen Ayurveda adlı yapıt, farklı dönemlere ait “Charaka Samhita, Susruta Samhita, Astanga Hrdaya, Madhava Nidana, Sarangadhara Samhita ve Bhavaprakasa” başlıklı altı ciltten oluşan bir eserdir. Charaka Samhita,

Madhaya Nidana ve Sustra Samhita başlıklı ciltlerinde epilepsiden bahsedilmiştir. Ayurveda'da epilesinin karşılığı olarak “Apasmara” sözcüğü kullanılmıştır. Epilepsi oluşumunun hem endojen hem de ekzojen faktörlere bağlı olduğu düşünülmüştür. Humorun koyulaşarak beyin kanallarını tıkaması gibi endojen faktörlere ya da hızlı koşma, aşırı cinsel ilişki, yüzme, sıçrama vb. hareketlilik; kontamine gıdaların yenmesi; aşırı zihinsel ajitasyon (öfke, korku, ya da kaygı kaynaklı) gibi eksojen faktörlere bağlı olduğu ifade edilmiştir. Apasmara kronik ve tedavisi zor bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Bu eserlerde epilepsi tedavisi için bitkisel maddeler kullanılmış olup aynı zamanda diyet rejiminin düzenlenmesi ve yaralanmalara neden olabilecek tehlikeli yerlerden kaçınma vb. tavsiyeleri içeriyordu<sup>57</sup>.

Çin geleneksel tıbbında epilepsiyle ilgili ilk belge MÖ 770-MÖ 221 yılları arasında bir grup hekim tarafından yazılmıştır. Bu belgelerde epilepsinin konvulsiyonlu tipi detaylı olarak ele alınmış olup absans ve basit parsiyel epilepsi nöbetlerine dair herhangi bir bilgi sunulmamıştır. Epilepsi tedavisi ise bitkisel ürünler, akupunktur ve masajdan oluşuyordu<sup>58</sup>.

Eski Roma'da epilepsinin karşılığı olarak “morbus caducus ve morbus comitialis” kavramları kullanılırdı<sup>48,59</sup>. Roma halk meclisinde herhangi bir kişinin epilepsi nöbeti geçirmesi Tanrı'nın kötü bir işareti olarak kabul edildiği için toplantı iptal edilir ve ertelenirdi<sup>48</sup>.

Hipokrat'ın MÖ 400'de yazdığı ilk kitap “On the Sacred Disease” (Kutsal Hastalık) epilepsiyi konu almıştır<sup>48,55</sup>. Hipokrat bu kitabında epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak tanımlamış ve ayrıca kalıtımın hastalığın ortaya çıkmasında rolü olduğunu ifade etmiştir<sup>48</sup>.

Roma dönemi hekimlerinden Aelius Galenus (MS 131-201) epilepsiyi kökenine göre sınıflandırmıştır. Galenus epilepsinin intrakraniyal veya ekstrakraniyal kaynaklı olduğu (bedenin herhangi bir bölgesinin (mide vs.) beyni etkilemesi sonucu oluşabileceği) teorilerini öne sürmüştür<sup>60</sup>. İntrakraniyal teori ise beyindeki bir bozukluk sonucu koyulaşmış humorun beyin ventriküllerinde birikerek psişik pneuma'nın geçişini önlemesiyle epilepsi nöbetini açıklar<sup>61</sup>.

“Kâşgarlı Mahmud'un Dîvânu Lugâti't-Türk” sözlüğünde sara hastalığının karşılığı olarak verilmiş olan “talgan ig” sözcüğü, Türk tarihinde epilepsiyi tanımlamak için kullanılan (ulaşılabilen) ilk yazılı sözcüktür<sup>62</sup>.

Epilepsinin modern nörobiyolojik analizi, John Hughlings Jackson'ın 1860'larda Londra'daki Queen Square'deki çalışmasıyla başlamıştır<sup>32</sup>. Jackson epilepsinin beyindeki gri maddenin ani, hızlı ve aşırı olan lokal deşarjlardan kaynaklandığını açıklamıştır<sup>60</sup>. Modern çağda epilepsi için ilk cerrahi (1886) operasyonlar Victor Horsley tarafından başarılı bir şekilde uygulanmıştır<sup>63,64</sup>.

Robert Caton 1875'te deney hayvanları üzerinde yerleştirdiği elektrotlar aracılığıyla beyin elektriksel aktivitesini rapor etmiştir<sup>65</sup>. Hans Berger ise 1929'da insanlar üzerinde klinik elektroensefalografi (EEG) çalışmalarını başlatmıştır<sup>66,67</sup>. Klinik EEG birçok beyin hastalığının tanılanmasında önemli olmakla beraber epilepsi çalışmaları için oldukça önemli bir buluştur<sup>68</sup>. Ülkemizde klinik EEG tekniğinin uygulanması ise İstanbul Üniversitesi'nde 1950'li yıllarda başlamış olup 1960'larda yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır<sup>69</sup>.

### **2.2.2. Epilepsi epidemiyolojisi**

Epidemiyolojik çalışmalar epilepsi insidans, prevalans, ilişkili mortalite, doğal süreçleri ve potansiyel risk faktörleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Ayrıca epilepsi hastalarının sağlık hizmetlerinin planlanmasına yardımcı olur<sup>70</sup>. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, dünya çapında oldukça sık görülen bu hastalığın etnik köken, cinsiyet ve yaş ayrımı yapmadığını ve hastaların eğitim, mesleki durum ve sosyal aktiviteleri üzerine olumsuz sonuçları olan bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir<sup>71</sup>.

Epilepsi insidansı ve prevalansı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre farklılıklar göstermektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde epilepsi insidansı ve prevalansı, yüksek gelirli ülkelere daha fazladır<sup>72</sup>. Etkilenen bireylerin %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Bu durum kırsal kesimde daha yaygın olan kafa travması, perinatal yaralanma, SSS enfeksiyonları ve gebelik komplikasyonları gibi bazı risk faktörleriyle açıklanmaktadır. Epilepsi büyük oranda tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen düşük gelirli popülasyonlarda hastaların %75'inden fazlası tedavi almamaktadır. Bu ülkelerdeki yüksek tedavi boşluğu sağlık hizmetleriyle ilgili alt yapı yetersizliklerinin olduğunun bir göstergesidir<sup>4</sup>. Epilepsi insidansı gelişmiş ülkelere 20-70/100.000 arasında iken<sup>70</sup> gelişmekte olan ülkelere bu oran 64-122/100.000 arasındadır. Gelişmiş ülkelere epilepsi prevalansının 6/1000 olduğu saptanmış olup gelişmekte olan ülkelere bu oranın ortalama 18.5/1000 olduğu belirlenmiştir<sup>73</sup>. Prevalans değerlerindeki bu büyük değişkenlikler metodolojik farklılıklara bağlı

olabileceği gibi düşük sosyo-ekonomik durum, genetik yatkınlık, ülkeye özgü enfeksiyonlar, çevresel, etnik, coğrafik ve kültürel farklılıkların etkilerini yansıtır olabilir<sup>74</sup>. Türkiye’de farklı bölgelerde birçoğu sınırlı nüfus üzerinde gerçekleştirilmiş prevalans çalışmaları Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

**Tablo 2. 1.** Türkiye epilepsi prevalans çalışmaları ve sonuçları (prevalans değerleri, 1000 kişiye göre)

Yıl	İl	Yazar(lar)	Yaş aralığı	Örneklem (kişi)	Prevalans
1997	Ankara <sup>75</sup>	Aziz H. ve ark.	Her yaş	11497	7
1999	Sivas <sup>76</sup>	Topalkara K. ve ark.	Her yaş	5294	6.1
1999	İstanbul <sup>77</sup>	Karaağaç N. ve ark.	Yenidoğan hariç	4803	10.2
2002	İstanbul <sup>78</sup>	Onal E. ve ark.	Her yaş	2187	5.9
2002	İzmir <sup>79</sup>	Aydın A. ve ark.	7-17	4216	5.6
2004	Türkiye <sup>80</sup>	Serdaroğlu A. ve ark.	0-16	46.813	8
2004	Sivas <sup>81</sup>	Şahin A. ve ark.	Her yaş	14.253	8.8
2006	Bursa <sup>82</sup>	Çalışır N. ve ark.	Yenidoğan hariç	2116	8.5
2010	Trabzon <sup>83</sup>	Velioğlu ve ark.	15 yaş üzeri	5254	5
2012	Çanakkale <sup>84</sup>	Tekeli ve ark.	20-32	13.200	8.94
2012	Denizli <sup>85</sup>	Kılınçer ve ark.	Her yaş	4666	5.7
2013	Trabzon <sup>86</sup>	Topbaş ve ark.	0-17	4288	8.6
2014	Kayseri <sup>87</sup>	Canpolat ve ark.	7-17	10742	6
2019	Erzurum <sup>71</sup>	Kocatürk ve ark.	15 yaş ve üzeri	4093	5

Farklı ülkelerde gerçekleştirilmiş olan epilepsi insidans ve prevalans çalışmaları ve sonuçları Tablo 2.2’de sunulmuştur<sup>88</sup>.

**Tablo 2. 2.** Farklı ülkelerde yapılmış epilepsi insidans ve prevalans çalışmaları ve sonuçları

Ülke	İnsidans/100.000	Prevalans/1000
Şili	113	11.5-17.7
Çin	35	4.4
Ekvator	122-190	6.7-8.0
Faroer	42	7.6
İzlanda	26	5.2
İtalya	33	6.2
Norveç	33	3.5
Tanzanya	73-140	5.1-37.0
Birleşik Krallık	48	4.3
Amerika	54	5.7

Epilepsi insidansı yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara göre yaşamın ilk yılında epilepsi insidansının oldukça yüksek olduğu, artan yaşla birlikte bu oranın düştüğü ancak 55 yaş sonrası tekrar artış gösterdiği ve 75 yaş sonrası ise en yüksek değerlere ulaştığı sonucuna varılmıştır<sup>89</sup>. Gelişmiş ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında da artan yaş ile birlikte prevalansında yükseldiği ve ileri yaşlarda en yüksek değerlere ulaştığı gösterilmiştir<sup>90</sup>. Yaşlanma ve epilepsi arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Yaşlanmayla beraber inme, travmatik beyin hasarı, depresyon ve diğer duyu durum bozuklukları, mani, alzheimer hastalığı, öğrenme ve kognitif bozukluk gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda  $Na^+/K^+$  pompası veya bu pompayı aktiveleyen adenosin 5'-triptofaz enzim değişikliği sonucu sinyal yolağının sekteye uğramasıyla nöbetler oluşabilir<sup>91</sup>.

Epilepside cinsiyet farklılıkları birçok çalışmada desteklenmemiştir<sup>92-96</sup>. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise cinsiyete bağlı epilepsi insidansının erkeklerde kadınlara göre

biraz daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır<sup>89,97,98</sup>. Cinsiyet farklılıklarının incelendiği bir diğer çalışmada ise genel olarak lokalizasyonla ilişkili epilepside cinsiyet farkı bulunmamakla beraber semptomatik lokalizasyonla ilişkili epilepsini erkeklerde, kriptojenik lokalizasyonla ilişkili epilepsinin ise kadınlarda daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada ayrıca kadın popülasyonunda idiyopatik jeneralize epilepsinin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir<sup>99</sup>. Ülkemizde 2017 yılında 7052 katılımcıyla gerçekleştirilen bir çalışmada da epilepsi prevalansının erkeklerde kadınlara göre 1.43 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır<sup>100</sup>.

### **2.2.3. Epilepside etiyolojik faktörler**

Etiyolojik bakış açısıyla epilepsiler idiyopatik (genetik), kriptojenik (nedeni tanımlanamayan) ve semptomatik (metabolik/yapısal) olmak üzere üç başlık altında sınıflandırılmıştır<sup>101,102</sup>. Gelişmiş ülkelerdeki çalışmalarda vakaların yaklaşık %60-70'inde epilepsi için spesifik bir etiyoloji kaydedilmiştir. Fakat gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin potansiyel nedenlerinin çokluğuna rağmen vakaların %40'ından azında semptomatik bir etiyoloji bildirilmiştir. Bu tür teşhisler, gelişmiş ülkelerde mevcut olan teknoloji kullanılarak yapılanlarla desteklenirse tanımlanabilir bir etiyolojiye sahip epilepsi vakalarının yüzdesinin önemli ölçüde artacağı düşünülür<sup>103</sup>.

Metabolik anormallikler (hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi), alkol yoksunluğu, akut nörolojik hasar, enfeksiyon (menenjit, ensefalit), inme (iskemik, hemorajik), kafa travması, uyuşturucu zehirlenmesi, nöbet eşiğini düşüren ilaçlar (teofilin, trisiklik antidepressan), çocuklarda yüksek ateş epileptik nöbet oluşumuna neden olan faktörlerdendir. Serebral nöronların yapısının (makroskopik veya mikroskobik) veya işlevinin değişmesine neden olan herhangi bir süreçte epilepsiye yatkınlık yaratır. Epilepsiye yatkınlık oluşturan yapısal beyin hastalıkları; konjenital (heterotopiler, kortikal displazi), dejeneratif (Alzheimer hastalığı), enfeksiyöz (menenjit, ensefalit, abse), travma, tümör, vasküler (vasküler malformasyon, inme, subaraknoid hemoraji) şeklinde özetlenebilir<sup>104</sup>. Hauser ve arkadaşlarının büyük bir popülasyon temelli çalışmasında tanımlanan etiyolojilerin göreceli oranları Tablo 2.3'te sunulmuştur<sup>89</sup>.

**Tablo 2. 3.** Etiyolojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları (tüm yaşlarda). (Rochester, Minnesota, 1935-1984)

Etiyolojik Faktör	İnsidans Oranı %
İdiyopatik	65,5
Vasküler	10,9
Konjenital	8,0
Travma	5,5
Tümör,	4,1
Dejeneratif	3,5
Enfeksiyon	2,5

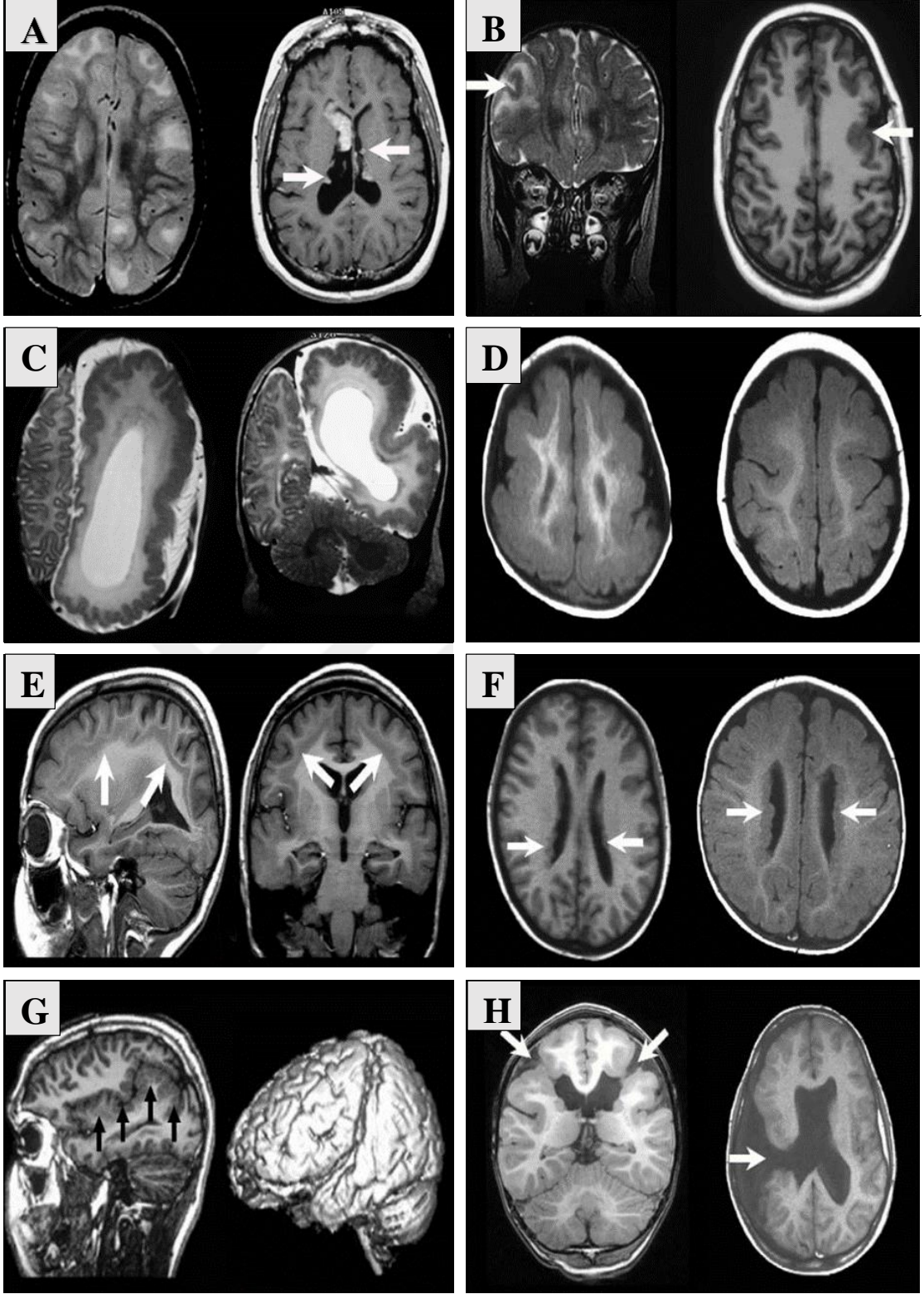
İlk epileptik nöbet ile kliniğe başvuran hastada etiyojisinin aydınlatılması önemlidir. Klinisyen hastanın epilepsisinin etiyojisini belirlemeyi hedeflemelidir. Hastalığın teşhisinde ilk uygulanan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile nörogörüntüleme tekniğidir. MRG sayesinde hastanın epilepsisi için yapısal bir etiyoji olup olmadığı belirlenmiş olur. ILAE'nin 2017 yılında epilepsilerin sınıflandırmasını revize etmesi sonucu etiyojik kategoriler; yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve nedeni bilinmeyen olmak üzere altı ana başlık altında ele alınmış olup bir hastanın epilepsisi birden fazla kategoride sınıflandırılabilir<sup>105</sup>.

### 2.2.3.1. Yapısal etiyoji

Yapısal lezyonlar edinsel (edinilmiş) veya genetik (kortikal gelişimin birçok malformasyonu) kökenli olabilir. Edinsel yapısal nedenler ise hipoksik-iskemik ensefalopati, travma, enfeksiyon ve inmeyi içerir<sup>102</sup>. Yapısal bir lezyonun tanımlanması spesifik epilepsi protokolleri kullanılarak uygun MRG çalışmaları gerektirir<sup>105</sup>. ENIGMA (The Enhancing Neuro Imaging Genetics through MetaAnalysis)- Epilepsi konsorsiyumu Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Asya ve Avustralya'da 14 ülkede 24 araştırma merkezinden alınan verileri bir araya getirmiştir. Bu çalışmada 2149 epilepsi ve 1727 sağlıklı bireyde MRG analizleri ile kortikal kalınlık ve subkortikal

hacim çalışması yapılmıştır. Tüm epilepsi olgularında talamus hacminde azalma, MTLE (mesial temporal lobe epilepsies) de ipsilateral ekstrapokampal kortikal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir. Bugüne kadarki en büyük epilepsi nörogörüntüleme çalışması olan bu çalışmada farklı epilepsi türleri karşılaştırılarak epilepsi sendromları arasındaki ayırt edici anormallikler tanımlanmıştır. Bu çalışma sayesinde belirli epilepsi sendromlarının daha önceden varsayılanlara göre daha yaygın yapısal riskler içerdiği gösterilmiştir<sup>106</sup>.

Kortikal gelişim malformasyonları, kortikal gelişimin normal süreçlerini etkileyen ve normal koşullar altında serebral korteksin oluşumuna katılacak hücreleri içeren anormalliklerden kaynaklanan beyin malformasyonlarıdır. Korteksin temel yapısı gebeliğin ilk iki trimesterinde, nöronların çoğalması ve farklılaşması ile başlayan ve daha sonra gelişmekte olan kortekste kendilerini organize etmeden önce göç eden bir dizi örtüşen adım olarak gelişir. Bu aşamaların herhangi birindeki anormallikler ister çevresel ister genetik kökenli olsun nöronal devrelerin bozulmasına neden olabilir ve en yaygın olanı epileptik nöbetler olan çeşitli klinik sonuçlara yatkınlık oluşturabilir. Herbiri karakteristik çok sayıda kortikal gelişim malformasyonu tanımlanmıştır ve bunların MRG görüntüleri Resim 2.1'de sunulmuştur. Yapılan çalışmalarda bu malformasyonların çoğunun kortikal gelişim genlerindeki mutasyonlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kortikal gelişim malformasyonlarının gerçek insidansı bilinmemektedir; ancak epilepsi, zeka geriliği ve konjenital nörolojik defisitli hastaları tespit etmek amaçlı MRG'nin kullanılmasından bu yana artan sıklıkta teşhis konmuştur. Dirençli epilepsisi olan çocukların %25-40'ının kortikal gelişim malformasyonu olduğu ayrıca malformasyonlu hastaların en az %75 'inin epilepsi olacağı tahmin edilmektedir<sup>107</sup>.



**Resim 2. 1.** Kortikal gelişim malformasyonları MRG görüntüleri

A) Tübüler skleroz, B) Kortikal displazi, C) Hemimegalensefali, D) Lizensefali, E) Subkortikal bant heteropi, F) Periventriküler nodüler heterotopi, G) Polimikrogiri, H) Şizensefali

### 2.2.3.2. Genetik etiyoloji

Epilepsi, birçok gen ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerle belirlenen genetik ve klinik özellikleri heterojen bir hastalıklar grubudur<sup>108</sup>. Son birkaç yıldır epilepsi genetiği bilgisinde hızlı bir artış olmuştur. Günümüzde, genetik epilepsilerin tüm epilepsi sendromlarının %30'undan fazlasını içerdiği tahmin edilmektedir<sup>109</sup>. Genetik epilepsi, bilinen veya varsayılan genetik bir mutasyondan kaynaklanan ve nöbetlerin temel semptom olduğu bir bozukluktur. Genetik etiyolojinin dahil olduğu epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler henüz belirlenmemiştir<sup>105</sup>. Birçok türünde kalıtsal yatkınlığın söz konusu olduğu bu hastalığın temelinde kromozomal bozukluklar, tek gen defektleri ve büyük çoğunlukla da kompleks kalıtım gibi farklı genetik kalıtım modelleri mevcuttur<sup>110</sup>. Epilepsiye neden olan gen mutasyonlarını ortaya çıkarmada etkili olduğu kanıtlanmış olan ve klinik uygulamalarda teşhis amaçlı kullanılan birkaç genetik test (SCN1A, Glut1) mevcuttur<sup>109</sup>. Genetik faktörlerin vakaların %60-40'ında etiyolojiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir<sup>111</sup>. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerin dizigot ikizlere göre daha fazla epilepsi riski taşıdığı belirlenmiştir<sup>112</sup>. Genetik etiyolojiye sahip epilepsili birçok hastanın uyku yoksunluğu, stres ve hastalık durumlarında nöbet geçirme olasılığı artar. Bu sebeple genetik etiyoloji çevresel etkenlerden ayrı tutulmaz<sup>105</sup>. Epilepsinin genetik temelini anlaşılmaması yeni sendromların tanımlanması ve bilinen bazı sendromların daha iyi karakterize edilmesini mümkün kılmıştır<sup>113</sup>.

### 2.2.3.3. Enfeksiyöz etiyoloji

Enfeksiyon dünya çapında epilepsi için en yaygın etiyolojilerden biridir<sup>105</sup>. SSS enfeksiyonları epilepsi için önemli bir risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde SSS enfeksiyonu sonrası provoke olmayan nöbetlerin gelişme riski %6.8-8.3 arasında bildirilmiş olup gelir düzeyi düşük olan ülkelerde bu oranların daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Her yaş grubunda farklı enfeksiyon nedenlerine bağlı olarak nöbetler ortaya çıkabilir. Örneğin yenidoğanlarda toksoplazma, bebeklik döneminde herpes virüs 6 ve yaşlılıkta Creutzfeldt-Jakob hastalığı nöbetlere sebep olarak gösterilmiştir<sup>114</sup>. Nöbet ve epilepsi ile sonuçlanan SSS'nin çeşitli viral (Human herpes virüs-tip 6, Herpes simpleks virüs tip 1, İnsan immün yetmezlik virüsü-HIV), bakteriyel (Akut bakteriyel menenjit, İntrakranyal abseler, İntrakranyal ampiyemler, SSS tüberkülozu, Sifiliz), fungal (Kandida, Aspergillus) ve parazitik (Nörosistiserkoz, Serebral malarya, Toksoplazmoz) enfeksiyon hastalıkları vardır<sup>45,114</sup>. Nöbetlerin gelişmesi için, enfeksiyöz

ajanın serebral kortekse ulaşması ve zarar vermesi gereklidir. Enfeksiyöz ajan; beyindeki hasarın boyutu, yaş, genetik faktörler gibi birçok değişkene bağlı olarak nöbetlere neden olmaktadır. Enfeksiyonu takiben epilepsinin başlangıcı arasındaki latent periyotta BBB bütünlüğünün bozulması, nöronal hipereksitabilite, nöronal kayıp ve gliozis, moleküler-yapısal reorganizasyon, epigenetik yeniden programlama dahil olmak üzere çeşitli beyin değişiklikleri meydana gelir ve sonuçta tekrarlayan epileptik nöbetler oluşur<sup>114</sup>. Epilepsinin prognozu etiyoloji, enfeksiyonun ciddiyeti/yeri ve hastaya bağlı faktörlere göre değişmektedir. SSS enfeksiyonlarının halkın bilinçlendirilmesi yoluyla (immünizasyon ve eradikasyon ile) önlenmesi, epilepsi yükünün azaltılmasına yönelik kesin adımlar olarak ifade edilmiştir<sup>115</sup>.

#### **2.2.3.4. Metabolik etiyoloji**

Epilepsi ve nöbetler bir dizi metabolik hastalık ile ilişkilidir. Metabolik epilepsi kavramı, nöbetlerin bozukluğun temel bir semptomu olduğu bilinen veya varsayılan metabolik bir bozukluktan doğrudan kaynaklanmasıdır<sup>105</sup>. Nörometabolik epilepsilerin başlangıcı sinir sisteminin gelişimiyle bağlantılı faktörlere bağlıdır<sup>116</sup>. Piridoksin bağımlı epilepsiler, Folinik yanıtı epilepsiler, Biotinidaz eksikliği, Leigh sendromu, Alpers-Huttenlocher sendromu, Melas sendromu, Merf sendromu, glukoz taşıyıcısı tip 1 (GLUT 1) eksikliği, nonketotik hiperglisinemi nöbetlere yol açan metabolik hastalıklardan bazılarıdır<sup>117</sup>. Nöbetler; standart antiepileptik ilaçlara dirençli ise ve zekâ geriliği, dismorfizm, hareket bozuklukları ve iç organ anormallikleri gibi ek semptomlar mevcut ise metabolik epilepsi şüphesi yükselmelidir. Epilepsinin metabolik nedenlerinin tanınması için multidisipliner bir yaklaşımla EEG, MRG, kan/idrar muayeneleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi olmak üzere çeşitli araştırmaları gerektirmektedir. Epileptik hastalarda metabolik bozuklukların teşhisi, nöbetleri iyileştirebilecek spesifik tedavilerin hastalara sunulması için önemli bir imkan sağlar<sup>117</sup>.

#### **2.2.3.5. İmmün etiyoloji**

Bağışıklık sistemindeki bir bozukluğa bağlı gelişen epilepsilerdir. Son zamanlarda hem çocuklarda hem yetişkinlerde birçok immün epilepsi tanımlanmıştır. İmmün etiyoloji, otoimmün aracılı SSS inflamasyonun kanıtlarının olduğu yerde kavramsallaştırılabilir. Bu otoimmün ensefalitlerin teşhisi antikör testine daha fazla erişimle hızla artmaktadır. Örnekler arasında anti N-metil-D-aspartat (anti-NMDA) reseptör ensefaliti ve leucine rich, glioma inactivated-1 glycoprotein (anti-LGI) ensefaliti bulunmaktadır<sup>105</sup>. Epilepsi

vakalarının %15-18'inde otoimmün hastalık saptanmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde otoimmün etiolojinin farkedilmesi ve son zamanlarda tanımlanmış olan anti-nöronal antikorlarla doğrulanması sayesinde uygun immünoterapi yöntemleri kullanılarak nöbetlerin kontrol altına alınabileceği ifade edilmiştir<sup>45</sup>.

### 2.2.3.6. Bilinmeyen etioloji

Nedeni tespit edilememiş epilepsi hastalarını ifade etmektedir. Toplumlarda nedeni bilinmeyen birçok epilepsi hastası mevcuttur<sup>105</sup>. Bu hastalığın nedeninin belirlenmesi rutin ve karmaşık araştırmaları gerektirir. Bu nedenle açık bir neden olmaksızın epilepsi nöbeti geçiren hastaların sayısının kaynak bakımından yetersiz ülkelerde daha fazla olduğu belirtilmiştir<sup>118</sup>.

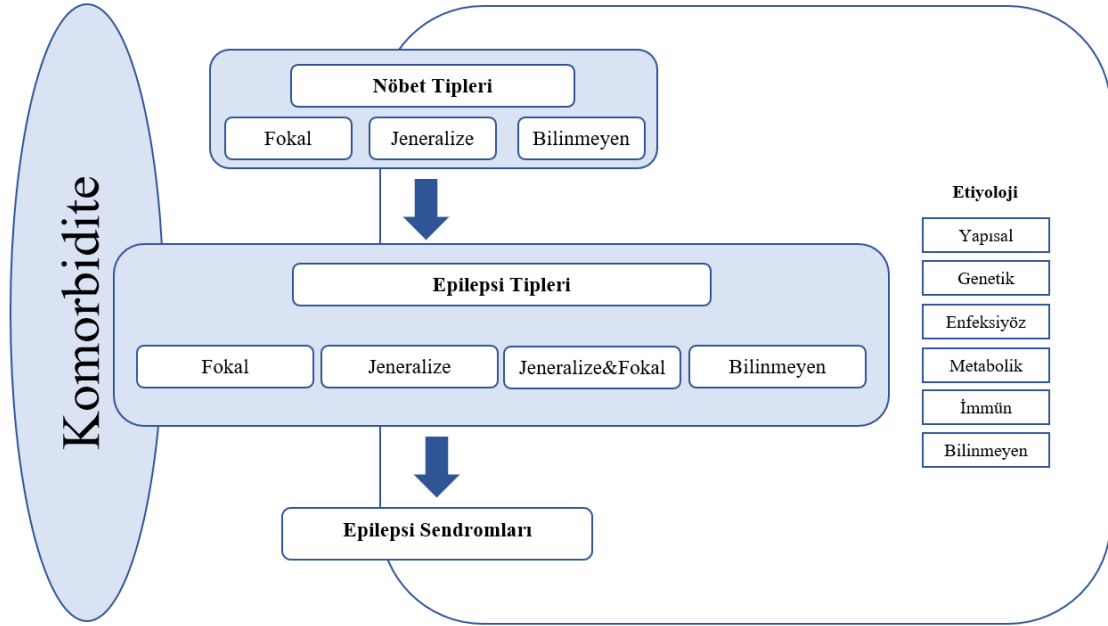
### 2.2.4. Epilepsinin sınıflandırılması

Uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile 1960'lı yıllarda epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmalarına ilk kez başlanmıştır. ILAE'nin uzun yıllar süren çalışmaları ile hazırlanmış olan 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik sınıflaması ve 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların sınıflaması ve terminolojisi standardize edilmiştir<sup>119,120</sup>. Son gelişmeler ışığında ILAE tarafından bu sınıflamalar zaman zaman güncellenmiş (2001, 2006, 2010 ve 2017) olup son olarak Scheffer ve ark. tarafından 2017 yılında sınıflama önerileri yayınlanmıştır<sup>105,121-123</sup>. Sınıflamalarda yapılan bu revizyonların ana nedenlerinden biri; klinisyenler, bilim insanları ve hastalar için daha uygun ve anlaşılabilir bir dil kullanmaktır<sup>118</sup>. ILAE 1881 ve 2017 sınıflamasının terminoloji farkları Şekil 2.1'de yer almaktadır.



Şekil 2.1. 1881 ve 2017 sınıflaması terminoloji farkları<sup>124</sup>

ILAE 2017 epilepsi sınıflaması ve ILAE 2017 nöbet tipleri sınıflandırmasının genişletilmiş versiyonu sırasıyla Şekil 2.2 ve Şekil 2.3'te sunulmuştur. Bu yeni sınıflamaya göre epilepsi hastalığı; nöbet tipleri (fokal, jeneralize, bilinmeyen), epilepsi tipleri (fokal, jeneralize, jeneralize&fokal, bilinmeyen), epilepsi sendromları, etiyoloji ve komorbiditelerin değerlendirilmesi olmak üzere beş aşamadan oluşmaktadır<sup>105,125</sup>.



Şekil 2. 2. ILAE 2017 epilepsi sınıflaması

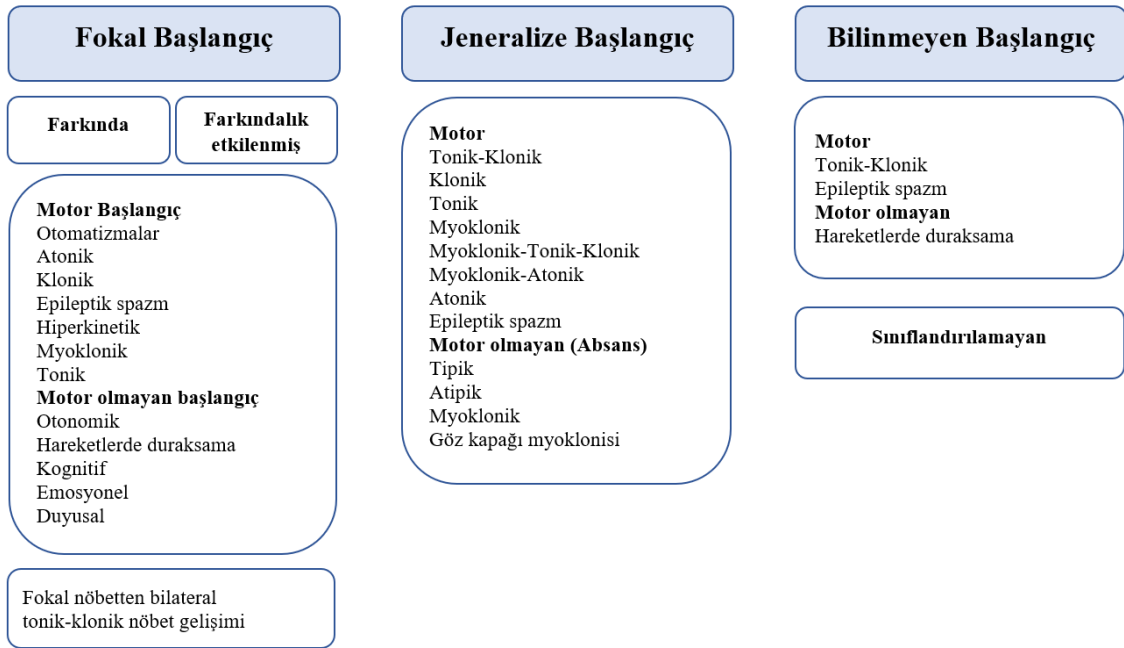
ILAE 2017 sınıflandırmasına göre nöbet tipleri öncelikle başlangıç türüne (fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıç) göre kategorize edilmiştir.

Fokal başlangıçlı nöbetler; beyninin tek bir hemisferinde, lokalize ya da daha geniş bir alandan kaynaklanır. Bu sınıflamada fokal epilepsilere bağlı nöbetlerde bilinç durumunun belirtilmesi önerilmiş olup farkındalık (awareness) kavramı ile ifade edilmiştir. Kişi nöbet geçirdiğinin farkında ise bilinci açık, nöbetin herhangi bir bölümünde olayın farkında olunması azalmışsa bilinç bozukluğu olan fokal nöbet olarak tanımlanmıştır<sup>125</sup>.

Jeneralize başlangıçlı nöbetler her iki hemisferden kaynaklanır ve anormal elektriksel aktivite nöronal ağlar boyunca hızla yayılım gösterir<sup>118</sup>. Bu nöbetler motor ve motor olmayan (absans) nöbetler olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Farkındalık düzeyi jeneralize

nöbetler için bir sınıflandırıcı olarak kullanılmamıştır çünkü jeneralize nöbetlerin büyük çoğunluğunda (hepsi olmasa da) bozulmuş farkındalık söz konusudur<sup>125</sup>.

Başlangıcı bilinmeyen nöbetler; motor, motor olmayan veya sınıflandırılmayan şeklinde gruplanmıştır. Nöbet yetersiz bilgi sebebiyle herhangi bir sınıflamaya yerleştirilemiyorsa, sınıflandırılmayan nöbet grubunda değerlendirilmelidir. Fakat geçirilen bu atağın epilepsi nöbeti olup olmadığından kuşku duyuluyorsa sınıflandırılmamış nöbet olarak adlandırılmamalıdır (Şekil 2.3)<sup>125</sup>.



Şekil 2. 3. ILAE 2017 Nöbet tipleri sınıflandırması genişletilmiş versiyonu

ILAE 2017 sınıflandırmasında ikinci aşamada epilepsi tipleri değerlendirildiğinde ise fokal epilepsiler, jeneralize epilepsiler, jeneralize&fokal (kombine) ve bilinmeyen olmak üzere dört gruba ayrıldığı görülmüştür.

Fokal epilepsi nöbetlerinde anormal elektriksel aktivite tek hemisferden kaynaklanır fakat bazı durumlarda diğer hemisfere de yayılım gösterir. Fokal nöbetler, anormal elektriksel deşarjların başlangıç yeri, beyindeki yayılma derecesi ve hızına bağlı olarak bir dizi semptomla kendini gösterebilir. Anormal elektriksel aktivite fokal nöbetten tonik-klonik nöbete hızlı bir şekilde geçebilir ve her iki tarafı da (bilateral) etkileyebilir<sup>118</sup>.

Jeneralize epilepside jeneralize tipte nöbetler (tonik-klonik, absans, miyoklonik, tonik, atonik nöbetler) gözlenir. Jeneralize epilepsi tanısı EEG’de tipik jeneralize epileptiform deşarjlar ile konur.

Generalize ve fokal epilepsiler hem fokal hem jeneralize nöbetleri olan hastaların ayrıca sınıflandırıldığı ‘kombine’ gruptur. Klinik belirtiler ve EEG bulguları ile tanı konmaktadır. Birden fazla nöbetin görüldüğü hastalıklar arasında Dravet Sendromu ve Lennox-Gastaut Sendromu vardır.

‘Bilinmeyen’ terimi hastanın epilepsi hastası olduğunun anlaşıldığı fakat yeterli bilgi bulunmadığını belirtmek amaçlı kullanılan bir ifadedir. Klinisyen epilepsi türünün fokal veya jeneralize olup olmadığını belirleyememektedir. Bu EEG’ye erişim olmaması veya EEG çalışmalarının bilgilendirici olmaması gibi çeşitli sebeplerden dolayı olabilir.

ILAE 2017 sınıflandırmasında üçüncü aşama ise epilepsi sendromu tanısıdır<sup>105</sup>. Epilepsi sendromu belirlenirken başlangıç yaşı, etiyoloji, aile öyküsü, nöbet sıklığı, EEG ve görüntüleme yöntemleri bulguları gibi bilgilerin tamamı gereklidir<sup>45</sup>. Epilepsi sendromunun belirlenmesinin ardından dördüncü aşamada etiyolojik değerlendirme yapılır. ILAE 2017 sınıflandırmasında komorbiditelerin değerlendirilmesi epilepsi sınıflamasının son aşamasıdır. Epilepsilerin çoğunun öğrenme güçlüğü, psikolojik ve davranış sorunları, uyku bozuklukları ve motor bulgular gibi çeşitli komorbiditelerle ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>105</sup>.

### **2.2.5. Epilepsi patofizyolojisi**

İnsan beyni, etkileşimli alt sistemlerden oluşan karmaşık bir ağıdır ve günümüzde senkronizasyonun beyin işlevlerinde ve işlev bozukluklarında önemli bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilir. Patofizyolojik nöronal senkronizasyon için en belirgin örnek, kardinal semptomu epileptik nöbet olan epilepsidir<sup>126</sup>. Epileptik nöbet; nöronların anormal, aşırı ve/veya senkron aktivitesine bağlı geçici olarak görülen semptomlar olarak tanımlanır<sup>46</sup>. Bir nöbet, beyindeki uyarılabilirlik ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkar. Bu uyarılabilirlik ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması genler ve subselüler sinyal kaskadlarından, yaygın nöronal devrelere kadar beyin işlevlerinin birçok seviyesindeki değişim sonucu meydana gelebilir. Bu dengeyi bozan etmenler genetik veya edinsel olabilir. Epilepsi oluşumuna neden olan genetik patolojiler herhangi bir devre seviyesinden reseptör seviyesine anormal iyonik kanal fonksiyonuna sebep olabilir. Uzamış ateşli nöbetler veya kafa

travması sonrasında hipokampal devrede meydana gelen yapısal değişiklik ise edinsel patolojiler arasında yer alır. Son zamanlarda epilepsi sendromlarının genetik temelleri hakkında yeni bilgiler ortaya çıkmıştır. Hem monogenik (otozomal, X'e bağlı ve mitokondriyal dahil olmak üzere<sup>127</sup>) hem de poligenik mutasyonlar epilepsiye yol açabilir. Birçok epilepside, epilepsinin altında yatan değişmiş bir hücrel uyarılabilirlik durumuna katkıda bulunan çoklu gen defektleri ile kompleks bir genetik temel vardır<sup>128</sup>. Tek genli epilepsilerin çoğu, embriyonik gelişim sırasında nöronal olgunlaşma ve göç ile ilgili proteinlerin ve nöronal iyon kanallarının alt birimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bununla birlikte, çoğu epilepsi biçimi, tek gen aktarımı ile açıklanamayan çok faktörlü kalıtım sergilemektedir<sup>113</sup>. Genetik analizler; fenotipik heterojenite (yani, farklı klinik sendromlara neden olan aynı mutasyon) ve genotipik heterojenite (yani, aynı sendroma neden olan farklı mutasyonlar) ile komplike olabildikleri için genellikle yorumlanması zordur<sup>127</sup>.

Voltaj kapılı  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  iyon kanallarıyla asetilkolin (Ach) ve GABA reseptör aracılı iyon kanalları, nöronal eksitabilitede oldukça önemli bir role sahiptir<sup>113,127</sup>. İyon kanalı disfonksiyonuyla neticelenen gen mutasyonları türlü epilepsi sendromlarının oluşmasına neden olur. Bu mutasyonların büyük bölümü, iyon kanalları ya da bunların alt ünitelerini kodlayan genlerde gözlenir ve sonuç olarak ise 'epilepsi kanalopatileri' kavramı belirlemiştir. Yapılan genetik analizler sonucu sodyum kanalopatileri içeren pek çok mutasyon bildirilmiştir. Jeneralize epilepsiye sahip olan bireylerde SCN1A (sodyum kanalı alfa-1subünitesi), SCN2A ve SCN1B (SCN1A genindeki mutasyonlar en sık tanımlanan başlıca örnektir) genlerindeki voltaj-kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarının alt ünitelerini kodlayan mutasyonlar bulunmuştur. Özellikle voltaj-kapılı  $\text{Na}^+$  kanalı  $\text{Na}_v1.1$ 'in kanal oluşturucu alt-birimini kodlayan bu SCN1A geni, epilepsi sendromuna mahsus mutasyonlar için ortak hedef gibi görünmektedir. Bu SCN1A geni, beyinde, özellikle aksiyon potansiyellerinin üretildiği aksonların ilk kısımlarında oldukça yoğunlaşmış olarak bulunmaktadır. Böylelikle,  $\text{Na}^+$  kanalları, hücrelerin uyarılabilirliğini belirli kılacak olan aksiyon potansiyelleri bakımından nöronun çıktısını düzenlemek için hazır bulunmaktadır.  $\text{Na}^+$  kanallarının hem nöral ağların hem özel nöronların uyarılabilirliğini etkilediği bilimektedir. Mükemmel bir şekilde düzenlenmiş olan bu sistemdeki uyarılabilirlik ve inhibisyon arasındaki dengesizlik hiperekstabiliteye ve nöbetlere sebep olur<sup>127</sup>. KCNQ2 ve KCNQ3 genleri, yinelenen nöronal deşarjları denetleyen nöronal membranın repolarizasyonu sağlayan  $\text{K}^+$

kanallarını kodlar. Mutasyona uğramış  $K^+$  kanallarının işlevsel çalışmaları nöronal hipereksitabiliteye neden olan bir işlev kaybına işaret etmektedir<sup>113</sup>. Uyarılabilir hücrelerde görev alan içeri doğrultucu  $K^+$  kanalları (Kir) aksiyon potansiyelinin bitimine doğru aktive olarak hücre içine  $K^+$  iyonlarının taşınmasını sağlarlar. Bu Kir kanalları hücreyi membran dinlenim durumuna getirerek hücre uyarılabilirliğini kontrol etmiş olur. Bu kanallar hücrenin repolarizasyon sürecini hızlandırarak aksiyon potansiyelinin tekrarlanabilir olmasını sağlar. Kir kanallarının önemli görevlerinden biri nöronlar arasında birikmiş olan potasyum iyonlarını tamponlar ve epileptik atağın başlamasına neden olan potasyum iyon konsantrasyonunun artışı önler. Yine bu kanalların işlevlerinin bozulması durumunda intraselüler ve ekstraselüler alanda  $K^+$  iyon düzeyindeki değişim sonucu hücrenin uyarılabilirliği artar ve epilepsi oluşumu gözlenir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda Kir kanallarından olan Kir2.x, Kir3.x, Kir4.1 (özellikle Kir4.1 ciddi öneme sahiptir) ve Kir6.x kanallarının epilepsiyle bağlantılı olabileceğinden bahsedilmiştir<sup>129</sup>. Ek olarak CLCN2 ( $Cl^-$  iyon kanalını kodlayan), CACNA1A, CACNA1H ve CACNB4 ( $Ca^{2+}$  iyon kanalını kodlayan) genlerinde mutasyonların mevcut olmasının epilepsiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>113</sup>. İyon kanallarında görülen bu mutasyonlar sonucunda eksitator ve inhibitör etkinlikte değişim meydana gelir. Bu değişim eksitator işlev artması veya inhibitör işlev kaybıyla sonuçlanır. Epilepsinin görülmesinde iyon kanalları dışında GABAerjik sistemde mevcut olan genetik bozukluklar bildirilmiştir<sup>130</sup>. GABA her zaman epilepsinin etiyojisi ve tedavisinde davet edici bir hedef olmuştur. GABA merkezi sinir sisteminde temel inhibitör nörotransmitterdir. Bu nörotransmitter  $GABA_A$ ,  $GABA_B$  ve  $GABA_C$  reseptörleri vasıtasıyla etkisini gösterir<sup>131</sup>. SSS'de  $GABA_A$  ve  $GABA_B$  reseptörleri yaygın bir şekilde dağılım gösterirken  $GABA_C$  reseptörleri ise büyük oranda retinada mevcuttur<sup>3</sup>. Ek olarak  $GABA_A$  ve  $GABA_C$  reseptörlerinin iyonotropik,  $GABA_B$  reseptörlerin de metabotropik olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda bulunan GABA reseptör alt subünitesi  $\alpha 1$ ,  $\gamma 2$  ve  $\delta$  sıra ile GABRA1, GABRG2 ve GABRD genleri tarafından kodlanmış olan proteinlerdir. Mevcut çalışmalarda bu genlerdeki değişikliklerin GABA reseptörlerinin yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere neden olduğu ortaya konmuştur<sup>131</sup>. GABA;  $GABA_A$  reseptörüne bağlanması durumunda, postsinaptik membranın hiperpolarizasyonuna neden olan  $Cl^-$  iyonlarının akmasına izin veren kanalın açılmasına yol açar. Böylelikle nöronal elektriksel aktivitenin hızlı bir şekilde inhibe edilmesi sağlanır<sup>132</sup>. GABA;  $GABA_B$  reseptörüne bağlanması durumunda ise  $K^+$  iyonu akımı artış gösterirken  $Ca^{2+}$  iyon girişi azalır. Sonuç olarak nörotransmitterlerin

presinaptik salınımını inhibe olur<sup>133</sup>. Zarar görmüş GABAerjik inhibisyon epilepsinin patofizyolojisinde önemlidir<sup>128</sup>. Çeşitli sebeplerle GABAerjik sinapsların zarar görmesi veya mevcut GABA'nın kullanılamaması nedeniyle jeneralize nöbetler ortaya çıkabilir<sup>134</sup>.

Pek çok epilepsi türünün aşırı glutamaterjik sinaptik iletim bozukluğu sonucu ortaya çıktığı iddia edilmektedir<sup>135</sup>. Glutamat SSS'de başlıca eksitatör nörotransmitterdir. Glutamatın; iyonotropik (iGluR) ve metabotropik (mGluR) olmak üzere iki çeşit reseptörü vardır. Metabotropik glutamat reseptörleri Grup I (mGluR1, mGluR5), Grup II (mGluR2, mGluR3), Grup III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8) olmak üzere üç işlevsel gruba sınıflandırılmıştır<sup>136</sup>. Grup I aktivasyonu intraselüler  $Ca^{2+}$  salınımına ve eksitatör zar depolarizasyonuna neden olur. Ayrıca sınıf II ve sınıf III'ün metabotropik glutamat reseptörleri, inhibitör reseptörlerdir<sup>137</sup>. Temporal lob epilepsi görülen hastalarda mGluR5 immünoreaktivitesinin up-regülasyonu bildirilmiştir<sup>138</sup>. İyonotropik reseptörler; kainat, AMPA ve NMDA olmak üzere üç alt türe sahiptir<sup>3</sup>. Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda glutamat ya da iGluR agonistlerinin uygulanması sonucunda epileptiform aktivite oluşumu gözlenmiş olup epilepsiyi tedavi etmek amaçlı iGluR antagonistlerinin değişik hayvan modellerinde nöbetlerin azaltılmasında etki gösterdikleri belirlenmiştir. Ek olarak epilepsiyeye sahip hastalar ve deney hayvanları modellerinde glutamaterjik aktiviteye işaret eden artmış glutamat ve aspartat düzeyleri gözlenmiştir<sup>135</sup>.

Yapılan çalışmalar kolinerjik iletimin de epilepsi nöbetlerinin ilerlemesinde önemli rolü olduğunu göstermiştir<sup>139</sup>. Eksitatör bir nörotransmitter olan Ach epileptik nöbetler sırasında fazla miktarda salgınır. Ayrıca Ach'in ventrüküllere enjeksiyonunun nöbetlere neden olduğu belirtilmiştir. Endojen Ach serbestlenmesi NMDA reseptörleri ile düzenlenir ve bu reseptörlerin kolinerjik dentritler üzerine direkt etkisi ile Ach serbestlenmesi artar. GABA agonistleri ise Ach salınımını inhibe eder<sup>134</sup>. CHRNA4, CHRNA2 ve CHRNB2 asetilkolin reseptörü iyon kanalını kodlayan genlerdir ve bu genlerde oluşabilecek mutasyonlar epilepsiyle bağlantılıdır<sup>113</sup>. Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisini karakterize eden kısmi nöbetler tipik olarak nöronal nikotinik asetilkolin reseptörünün ya CHRNA4 ya da CHRNB2 genindeki bir mutasyonla ilişkilidir<sup>127</sup>.

## 2.2.6. Epilepside tanı ve tedavi

Nörolojik muayene ile doğru tanı konması çok önemlidir. Hasta ve atağı gören kişilerden; öykü (atağın öncesi, başlangıcı, atak seyri, atak sonrası vs.), özgeçmiş (mevcut veya geçirdiği hastalıklar) ve soygeçmiş (aile öyküsü) özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi alınır. Hasta yakınlarının atak anını dikkatli bir şekilde gözlemesi hatta mümkünse atak sırasında video kaydı istenir. Ayrıca nöbeti tetikleyen nedenler (aşırı alkol tüketimi, alkol yoksunluğu, trisiklik antidepresan kullanımı, hipo-hiperglisemi, elektrolit bozukluğu, ateş, kafa travması, menenjit, ensefalit) ve nöbetin başlangıcındaki aura (epigastrik yükselme, bağırsak peristaltizminde artma, otonomik belirtiler, tinnitus, korku hissi vb.) sorgulanır. Kesin epilepsi tanısı nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri, EEG ve nörogörüntüleme bulguları ile desteklenir<sup>140</sup>.

Epilepsi tanısı alan kişilerde antiepileptik ilaç uygulaması genel bir tedavi yöntemidir<sup>7</sup>. Ancak antiepileptik ilaç tedavisine başlanmadan önce tanıdan emin olunması gerekir. Bu konuda genel eğilim ikinci nöbetten sonra tedavinin başlanması gerektiği yönündedir<sup>140</sup>. EEG sonuçları ve nöbet sıklığına göre antiepileptik ilaç seçimi ve doz ayarlaması yapılmalıdır<sup>141</sup>. Epilepsi kronik bir hastalık olduğu için antiepileptik ilaçlar uzun süreli kullanılır ve tedaviye olumlu yanıt alınırsa ilaç dozu azaltılır. Bu hastalık nörolojik hasara neden olarak ölüme yol açabileceğinden antiepileptik ilaç kullanılarak nöbetlerin durdurulması çok önemlidir. Bu ilaçlar SSS ve solunuma zarar vermeden nöbetlerin baskılanması için kullanılır. Olası nöbetleri önlemek için, bu ilaçların sinapslardaki iletimi baskıladığı ve yüksek frekanslı düzensiz deşarjların yayılımını bloke ettiği düşünülür<sup>7</sup>. Etkili antiepileptik ilaçlar eksitasyonu zayıflatırken inhibisyonu potansiyelize ederler<sup>5</sup>. Epilepsi hastalarında cerrahi tedavi, vagal sinir stimülasyonu ve derin beyin stimülasyonu diğer tedavi seçenekleri arasındadır<sup>1,142</sup>.

### **2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri**

Son yıllarda epilepsi alanında birçok önemli gelişme kaydedilmiş olsa da hala açıklığa kavuşturulması gereken birçok husus vardır. Bu bağlamda; deneysel modeller, patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve etkili tedavilerin araştırılması için çok yararlı bir araç haline gelmektedir<sup>143</sup>. Epilepsi formlarında; epileptogenez ve nöbet oluşumunun altında yatan karmaşık mekanizmaların anlaşılması, insanlarla yapılan klinik çalışmalarda tam olarak elde edilemez<sup>144</sup>. Bu durum epilepsi mekanizmalarının incelenmesi için hayvan modellerinin kullanılmasını gerektirir. Epilepsi mekanizmalarını ortaya koymak amacıyla kullanılan birçok deneysel model mevcuttur. Bunlar; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, peptit mal

nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve status epileptikus modelleri (Tablo 2.4) olarak sınıflandırılmıştır<sup>145</sup>.

Hayvanda ideal bir epilepsi veya nöbet modelinden beklenen özellikler; nöbetler insan epilepsisindeki durumu taklit etmeli, tekrarlanabilir olmalı, modeldeki EEG'nin şekli ilgili epilepsi çeşidini iyi taklit etmeli, nöbetlerin frekansı ilaçların akut/kronik etkilerini test etmek için yeterli olmalı, antiepileptik ilaçların farmakolojik profili insandakine benzer özellikler göstermeli, antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin konsantrasyonları en az insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır. Bu durumu sağlamaya yakın deneysel modellerin bulunmasına karşın kriterlerin tümünü sağlayan ideal tek bir model yoktur<sup>10</sup>.

**Tablo 2. 4.** Deneysel epilepsi modelleri

---

**Basit Parsiyel (akut)****Topikal konvulsanlar**

Penisilin  
Bikukulin  
Pikrotoksin  
Strikinin  
Kolinerjik ve antikolinerjik maddeler

**Akut elektriksel uyarı****GABA kesilmesi****Neokorteks ve hipokampus dilimleri****Basit Parsiyel (kronik)****Kortekse metal uygulanması**

Alüminyum hidroksit  
Çinko  
Kobalt  
Manganez  
Demir

**Kriyojenik hasar****Gangliosit antikor verilmesi****Sistemik fokal epileptogeneziz****Kompleks Parsiyel**

Kainik asit  
Tetanos toksini  
Prepiriform korteks  
Tutuşma (kindling)

**Status Epileptikus**

Lityum-pilokarpin  
Kobalt-homosistein  
Elektriksel modeller

**Generalize Tonik-Klonik****Genetik**

Işığa duyarlı babunlar  
Odyojenik epilepsili fare  
Epileptik fare (E1)  
Paytak fareler  
Moğolistan gerbilleri  
Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan modeli

**Maksimal elektroşok (MES) modeli****Kimyasal konvulsanlar**

Pentilentetrazol  
Sistemik penisilin  
Pikrotoksin  
Bikukulin  
Metiyonin sulfoksimid  
Bemegride

**Metabolik düzensizlik**

Hipoksi  
Hipoglisemi  
Hiperbarik oksijen  
Hiperkarbi  
İlaç yoksunluğu  
Yüksek sıcaklık

**Generalize absans**

Talamusun uyarılması  
Çift taraflı odak modeli  
Sistemik penisilin modeli  
Gama hidroksi bütirat modeli  
Opioid peptit modeli

---

### 2.3.1. Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri

Bu kategoride yer alan modeller; intrakraniyal apse, travma ya da hematoma ile ortaya çıkabilecek epileptik deşarjlara yol açan akut kortikal yaralanmanın analoglarıdır<sup>145</sup>.

#### 2.3.1.1. Penisilin modeli

Basit parsiyel nöbet oluşumunda en popüler yöntem topikal bir konvulsan maddenin uygulanmasıdır. Enfeksiyonun önlenmesi için beyne uygulandığı nöroşirürji prosedürleri esnasında, sıklıkla kullanılan bir antibiyotik olan penisilin topikal bir konvulsan olduğu tespit edilmiştir. 1.7-3.4 mM penisilin ile ıslatılan bir pamuğun sıçan/kedi korteks yüzeyine yerleştirilmesini takiben kısa bir süre sonra (birkaç dakika) nöbet oluşumu gözlenmiştir. Bu model, epilepsinin nöronal temelini araştırılması

hususunda önemli modellerden biri olmuştur. Ayrıca nöbet aktivitesinin yayılma analizi içinde uygun bir model olduğu ifade edilmiştir<sup>145</sup>. İlk olarak araştırmacılar Walker ve Johnson'ın (1945) çalışmalarında penisilinin epileptojenik etkisi gözlenmiştir<sup>146</sup>. Sistemik olarak penisilin uygulanması sonucu sistemik fokal epilepsi ve jeneralize (peptit mal) epilepsi modelleri olduğu gözlemlenmiştir<sup>10</sup>. Serebral kortekse penisilinin doğrudan verildiği durumlarda GABAerjik inhibitör sistem bloke olur ve nöron kaybı meydana gelir<sup>147</sup>.

### **2.3.1.2. Bikukulin modeli**

Bu model ilk olarak Curtis tarafından tarif edilmiştir. Alkaloid olan bikukulin GABA blokeridir<sup>148</sup>. Sistemik yada kortikal uygulama sonucunda epileptik nöbetler ortaya çıkar<sup>147</sup>. Bu modelde yüksek dozlarda uygulanan bikukulinin spesifik bir etkisinin olmaması dikkat çeken bir husustur<sup>147</sup>. Bikulinin gabaerjik nörotransmisyonu bloke ederek epileptojenik etkisini gösterdiğine inanılmaktadır<sup>149</sup>.

### **2.3.1.3. Pikrotoksin modeli**

Pikrotoksin 'Anamirta cocculus' adlı bir sarmaşığın tohumlarından elde edilen mikrokristal bir yapıya sahip maddedir<sup>10</sup>. Bu modelde pikrotoksinin, memelilere sistemik bir şekilde uygulanması sonucu minimal ve maksimal olarak nöbetleri indüklediği gözlenmiştir. Sıçanlarda 8 mg / kg'lık dozda hiperaktivite, titreme ve jeneralize tonik-klonik nöbetler ortaya çıkmıştır. Ayrıca pikrotoksinin GABA antagonisti olduğu belirtilmiştir. Pikrotoksin kaynaklı nöbetlere karşı klasik antikonvülsanların koruyucu etkileri olup olmadığı araştırılmıştır. Diazepam, karbamazepin ve fenitoin yüksek koruyucu etki gösterirken fenobarbital orta, valproate ise düşük etkinlik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır<sup>149</sup>.

### **2.3.1.4. Striknin modeli**

Striknin strychnos adlı bitkiden elde edilen zehirli bir alkaloittir<sup>10</sup>. Sistemik uygulama sonrası jeneralize nöbetlere sebep olur. Ayrıca glisinin inhibitör etkisini bloklar. Bu bloklayıcı etki strikninin epileptojenik doğasını açıklar<sup>149</sup>. Striknin, inhibitör nörotransmitter GABA'nın bir antagonistidir ve sinaptik etkilerini GABA<sub>A</sub> reseptörleri üzerinden bloklayarak epileptiform aktivite oluşumuna neden olur<sup>150</sup>.

### **2.3.1.5. GABA kesilmesi**

Babunlar (intrakortikal infüzyon, 7 gün) ve sıçanlar (motor kortekse infüzyon, 14 gün) üzerinde yapılmış olan iki farklı çalışmada kronik olarak GABA uygulanmış olup infüzyonun sonlandırılmasını takiben epileptik nöbetler gözlenmiştir<sup>151,152</sup>. Ayrıca barbitüratlar, alkol ve benzodiazepinler gibi beyin fonksiyonlarında depresyona sebep olan kimyasal maddelerin kronik uygulanmasının ardından aniden kesilmesiyle GABAerjik nörotransmisyonadaki anormallikler sonucu beyin aktivitesinde artış ve epileptik nöbetler gözlenebilir<sup>151</sup>.

### **2.3.2. Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri**

#### **2.3.2.1. Metaller**

Alüminyum, kobalt, tungsten, çinko, demir, manganez, bakır, nikel, krom, kalay, bizmut, kadmiyum, titanyum, civa, vanadyum, berilyum, kursun gibi metallerin beyne uygulanmaları yoluyla deneysel epilepsi modelleri oluşturulmaktadır<sup>10,150</sup>. Beyne uygulandıkları noktada kalmaları, difüzyon özelliklerinin az olması ve yıkılmamaları diğer maddelere göre metalleri üstün kılan özelliklerdendir<sup>10</sup>.

Kopeloff ve grubunun yaptıkları çalışmada (1942) deney hayvanlarının serebral korteksine alüminyum kremi uygulandıktan sonra nöbet oluşumu gerçekleştiğini tespit etmişlerdir<sup>153</sup>. Daha sonra aynı araştırmacılar alüminyum hidroksit  $Al(OH)_3$  uygulanması yöntemiyle bir epileptogenez modeli tanımlamışlardır<sup>154</sup>. Bu, fokal tipte basit parsiyel nöbet modelleri içinde sınıflandırılmıştır Serebral kortekse  $Al(OH)_3$  solüsyonu uygulandıktan 2 ay sonra tekrarlayan nöbetler ortaya çıkmıştır<sup>147</sup>.

Çinko, manganez, demir ve bakır gibi metallerin intraventriküler uygulanması nöbet oluşumuna sebep olur. Bu metallerin  $Na,K-ATPaz$ 'ı bloke etmeleri sonucu nöbet oluşumunu tetikledikleri tahmin edilmektedir<sup>150</sup>.

1960'ların başında fare ve sıçanların beyin korteksine kobalt tozu uygulanmasıyla basit parsiyel nöbet oluşumu gözlenmiştir<sup>149</sup>. Yüksek dozlarda kobalt tozu uygulandığında ise kronik status epileptikus modeli oluşur<sup>147</sup>. 1986'da yapılan bir çalışma da ise nöbet gelişiminden önce normal seviyelerde olan GABA ve onun enzimi olan glutamik asit dekarboksilazın (GAD) kobalt ile oluşturulan nöbet sırasında önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir<sup>155</sup>.

#### **2.3.2.2. Temperatür (soğutma) modeli**

Deney hayvanlarında beynin bir kısmının soğutularak epileptiform aktivitenin oluşturulduğu modeldir<sup>156</sup>.

### **2.3.2.3. Işın modeli**

Remler ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu modelde sıçan beyinde tek hemisfere 0,25 ml radyasyon uygulanır. 3-6 ay içinde radyasyon uygulanan bölgede BBB bütünlüğü bozulur. Ardından epileptik nöbet oluşumu gözlemlenir<sup>157</sup>.

### **2.3.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri**

Kompleks parsiyel nöbetler genellikle amigdala, hipokampus, temporal neokorteks veya ekstra temporal yapılar dahil olmak üzere limbik lobdan kaynaklanmaktadır<sup>150</sup>.

#### **2.3.3.1. Kainik asit modeli**

1970'de Shinozaki ve Konishi tarafından yapılan bir çalışmada kainik asitin sıçan kortikal nöronları üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir<sup>158</sup>. Kainik asidin; amigdala<sup>159</sup>, hipokampus<sup>160</sup>, striatum<sup>161</sup> ve substansiya nigraya<sup>162</sup> enjekte edilmesi sonucu epileptik nöbetlerin tetiklendiği gözlenmiştir. Ayrıca kainik asitin beyin hasarına sebep olduğu belirtilmiştir. Bu modelde 4 mg/kg ila 15 mg/kg kainik asit enjeksiyonuyla kronik yada akut epilepsi indüklenir<sup>147</sup>. Sıçan hipokampal nöronlarının kainik asidin nörotoksik etkilerine oldukça duyarlı olduğu ve kainik asidin nöronları yok ettiği ifade edilmiştir<sup>163</sup>. Sistemik ya da intraserebral uygulanan kainik asit hipokampusun CA4, CA3, CA1 bölgelerinde beyin hasarı oluşumuna yol açar. Bu hasarın kainik asitin uygulanmasını takiben en erken dördüncü saatte histopatolojik olarak belirlenebildiği bildirilmiştir. Glutamat analogu olan kainik asit epileptik nöbet oluşumunu eksitator sistemi aktive ederek gerçekleştirir<sup>164</sup>.

#### **2.3.3.2. Tetanos toksini modeli**

İlk defa 1962 yılında köpekler üzerinde yapılan bir çalışma ile kortekse enjekte edilen tetanos toksininin konvulziyonlara yol açtığı gösterilmiştir<sup>165</sup>. Bu toksin clostridium tetani basili tarafından sentezlenir<sup>166</sup>. Toksin hastalıkta periferden omuriliğe taşınarak inhibitör nörotransmitterlerin salınımına engel olur<sup>145</sup>. Çeşitli türlerde çeşitli beyin bölgelerine tetanos toksini enjekte edilerek epileptiform aktivite oluşturulabilir<sup>167,168</sup>. Yapılan çalışmalarda tetanos toksininin hipokampusa (kedi, sıçan)<sup>169,170</sup>, substantia nigra (sıçan), kaudat çekirdeğe (sıçan), talamusa (sıçan)<sup>168</sup> ve motor kortekse (köpek, kedi)<sup>165,167</sup> başarıyla uygulandığı görülmüştür. Bu modelin en yaygın uygulaması sıçan hipokampusuyla oluşturulmuştur. Farede hipokampal enjeksiyondan sonraki bir gün içinde epileptiform aktivite başlar ve nöbetler haftalarca devam eder. Sıçanda nöbet aktivitenin durmasıyla başlar ardından ön ekstremitelerde myoklonik kasılmalar olur;

bazı hayvanlarda jeneralize tonik-klonik nöbetlerde görülür<sup>149</sup>. Deney hayvanlarının beyinine enjekte edilen tetanos toksini beyin fonksiyonlarında değişikliklere sebep olur ve EEG’de 3-20 Hz’lik diken dalgalar belirir. Hayvanlar günde 100 kadar nöbet geçirirler ve bu sayı toksinin uygulanmasından birkaç ay sonra düşer<sup>147</sup>. Ayrıca bu toksinin GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin salınımını bloke ederek epilepsiye yol açtığı düşünülmektedir<sup>149</sup>.

### **2.3.3.3. Prepiriform korteks modeli**

Pikomol seviyesinde bicuculline, karbakol, kainik asit, glutamat, aspartat ya da N-metil-D-aspartat (NMDA) tek taraflı verildiğinde bilateral klonik motor nöbetler ortaya çıkar. Bu bölgede muscimol (GABA agonisti) ve 2-amino-fosfonoheptanoik asit (antikonvülsan glutamat-antagonisti) inhibitör etki gösterir. Bu modelin bir sınıflandırma şemasında nerede yer alacağını bilmek zordur. Çünkü kimyasal konvulsan tek bir hemisferin limbik bölgesi ile sınırlı olsa da, klonik motor nöbetler ve EEG deşarjları jeneralize tipte olduğu ifade edilmiştir<sup>145</sup>.

### **2.3.3.4. Tutuşma (kindling) modeli**

Tutuşma (kindling) modeli, ilk defa 1967’de Goddard tarafından tanımlanan deneysel epilepsi modelidir. Goddard yaptığı çalışmalarda, sıçanlarda birkaç subkortikal beyin bölgesinin düşük şiddette tekrarlayan elektriksel akımla uyarılmasının epileptik nöbetlere yol açtığını göstermiştir<sup>171,172</sup>. Bu süreç amigdala, hipokampus ve piriform korteks üzerinden tetiklenebilir<sup>173</sup>. Kindling modeli fare, sıçan, köpek, tavşan, kedi ve maymun gibi çeşitli türlerde uygulanmıştır. Bu model ayrıca; karbakol, penisilin, kokain, pentilentetrazol gibi uyarıların uygulanmasıyla da oluşturulabilir<sup>174</sup>.

### **2.3.4. Generalize-absans nöbet modelleri**

Jeneralize absans nöbet modeli; devam eden aktivite durması, farkındalıkta bozulmalar ve EEG’de 3-4 diken dalga görülmesiyle karakterize bir model olmakla beraber bu özellikleri tam olarak taklit eden bir hayvan modeli bulunmamaktadır. Ancak; talamusun uyarılması, çift taraflı odak, sistemik penisilin, gama hidroksi bütirat, opioid peptit ve genetik model olmak üzere benzer özellikler gösteren birkaç model tanımlanmıştır<sup>145</sup>.

#### **2.3.4.1. Talamusun uyarılması**

Yapılan çalışmalarda orta ve intralaminar talamusun uyarılması sonucu absans (kesinti) ve EEG’de diken dalga oluşumu gözlenmiştir<sup>145,175</sup>. Absans epilepsi oluşumunda talamusdaki nöronal disfonksiyonun büyük öneme sahip olduğu bilinmektedir. Bu nöbetlerdeki diken dalga deşarjların oluşumu talamokortikal yolda yerleşmiş olan GABA(A) reseptörlerindeki anormalliklerle ilgilidir<sup>176</sup>. Hastalardaki son kanıtlar, belirli talamik stimülasyon parametrelerinin aslında antikonvulsan olabileceğini düşündürmektedir<sup>145</sup>.

#### **2.3.4.2. Çift taraflı odak modeli**

Bilateral odak modeli; beyin korteksinin her iki tarafına konvulsanlar verilmesi yoluyla oluşturulan modeldir<sup>177</sup>. Östrojen, penisilin ve pentilentetrazol gibi konvulsan maddelerin uygulanmasını takiben (15 ms sonra) senkronize 2.5-3 Hz frekanslı diken dalgaların oluştuğu gözlenmiştir<sup>145</sup>.

#### **2.3.4.3. Sistemik penisilin modeli**

Sistemik penisilin (yüksek doz) ile oluşturulan ve oldukça sık kullanılan bir modeldir<sup>10</sup>. Kediler üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda sistemik olarak uygulanan yüksek doz penisilin (250.000-400.000 ünite/kg intramuskuler uygulanmasıyla) EEG’de jeneralize, diken-dalga modeli oluşumunu indüklediği gözlenmiştir. Enjeksiyondan yaklaşık 30-45 dakika sonra nöbet aktivitesinin oluştuğu 2-3 saat sonra maksimum düzeyde olduğu ifade edilmiştir<sup>178</sup>. Kediler üzerinde oluşturulan bu model özellikle EEG’de kaydedilen diken dalga deşarjlarının hücresel bağlantılarının neler olduğu ve diken-dalga oluşumunda korteksin subkortikal yapılara karşı rolünün ne olduğu gibi sorulara yanıt niteliği taşımaktadır<sup>145</sup>. Penisilin GABA’nın etkisini bloke ederek beyinde anormal elektriksel deşarjlar ortaya çıkardığı tahmin edilmektedir<sup>10</sup>. Absans epilepsinin subkortikal yapılardan özellikle beyin sapının retiküler formasyonu ve talamustan kaynaklandığı varsayılmasına rağmen kedi penisilin modelinde diken-dalgalar bahsedilen bu yapılardan önce korteksten kaydedilmiştir. Bu modeldeki deşarjların kortikal kaynaklı olduğu düşünülür, fakat tekrarlayan talamo-kortikal devre ile sürdürülür ve kuvvetlendirilir. Bunlara ek olarak sıçanlarda parenteral penisilin nöbetler oluşturabileceği ancak bu modelin klinik absans epilepsisine çok az benzerlik gösterebileceği ifade edilmiştir<sup>145</sup>.

#### **2.3.4.4. Gama hidroksi bütirat modeli**

GABA metaboliti olan gama hidroksi bütirat (GHB), hayvanlara uygulandığında elektrografik ve davranışsal olarak insanlarda görülen jeneralize absans nöbetlere benzer özellikte nöbet oluşumuna neden olur. GHB modeli, bir absans nöbet modeli için uygun kriterleri karşılar<sup>179</sup>. GHB'nin epileptojenik etki mekanizmaları tam olarak bilinmese de GABAerjik nörotransmisyonun olası bir inhibisyonunun söz konusu olabileceği düşünülmektedir<sup>149</sup>.

#### **2.3.4.5. Opioid peptit modeli**

Endojen ve sentetik opioid peptitler, deney hayvanlarında birçok nörofizyolojik ve davranışsal durumu indükleyebilir<sup>145</sup>. İlk defa Cogswel morfin uygulandıktan sonra kurbağalarda konvulsiyonların ortaya çıktığını bildirmiştir<sup>149</sup>. Düşük dozda uygulanan morfin sülfat antikonvülsan etki gösterirken yüksek dozda (kemirgenlerde, paranteral yolla) klonik konvulsiyonlara neden olur<sup>145</sup>. Ayrıca düşük dynorphin düzeylerinin (insan/fare) epilepsi riskini arttırdığı gözlenmiştir<sup>180</sup>. Opioid peptitlerin sistemik uygulanmasının ardından merkezi sinir sistemine ulaştığı görülmektedir; bununla birlikte metionin enkefalinin interventriküler uygulanması sonucu sıçanlarda epileptiform aktivite ortaya çıkmıştır<sup>145</sup>.

#### **2.3.4.6. Genetik model**

Absans epilepsinin birçok deneysel genetik modeli mevcuttur. GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) ve Wag/Rij (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk) absans epilepsi modeli için kullanılan genetik sıçan modelleridir<sup>181,182</sup>. Bu genetik modeller, kortikal EEG kayıtlarında spontan, bilateral ve senkron diken-dalga deşarjları gösteren wistar sıçanlarının 'inbred' üretilmesiyle oluşturulmuştur. EEG'de spontan diken-dalga deşarjlar tipik absans epilepsinin karakteristik bulgusudur. Absans nöbet modellerinde ise hayvanların EEG'sinde spontan bilateral frekansı 7-11 Hz ve süresi 1-30 saniye olan diken-dalga deşarjlar ve davranış biçimleri (hareketlerde duraksama, dalma) ortaya çıkar<sup>45</sup>.

#### **2.3.5. Grand mal (jeneralize tonik-klonik) epilepsi modelleri**

Jeneralize epilepsiler; primer ve sekonder olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Primer jeneralize epilepside EEG aktivitesinin (3 Hz diken-dalga), nöroradyolojik verilerin ve biyokimyasal analizlerin normal olduğu sonucu elde edilmektedir. Sekonder Jeneralize epilepsili hastaların EEG aktivitesinin (1-2.5 Hz diken-dalga) genellikle yavaş ve

düzensiz olduğu ayrıca beyin hasarı ve disfonksiyonunu gösteren nöroradyolojik/biyokimyasal belirtiler gösterebileceği ifade edilmektedir<sup>183</sup>.

### **2.3.5.1. Işığa duyarlı babun modeli**

İnsanda görülenlere en yakın jeneralize epilepsi modeli Senegalli babun Papio pupio ışığa duyarlı epilepsisidir. Bu model oldukça pahalı ve bakımı da zordur. 1966'da Killam ve arkadaşları babunlara aralıklı ışık uyarımı verildiğinde jeneralize tonik-klonik nöbet oluşumunu gözlemlemişlerdir<sup>145</sup>. Jeneralize modeller kategorisinde yer alır ve stroboskop ile 25 Hz'lik uyarımın 20 ila 30 saniye verilmesi sonucu nöbet oluşumu kaydedilir<sup>147</sup>. Epilepsi hastalarının %3'ünün ışık stimülasyonuna (örneğin, televizyon izleme) bağlı epilepsi nöbetleri geçirdiği belirtilmiştir. Bicuculline, picrotoxin ve pentylenetetrazol dahil olmak üzere GABA'nın postsinaptik etkisini bloklayan bu maddeler ışık stimülasyonu ile meydana gelen epilepsinin oluşumunu kolaylaştırabilir<sup>184</sup>.

### **2.3.5.2. Odyojenik epilepsi modeli**

Jeneralize epilepsinin en popüler kemirgen modeli ses kaynaklı nöbetlere eğilimli farelerdir (DBA/2J ve SJL/J cinsi). DBA/2J cinsi fareler 2-4 haftalıkken ses kaynaklı nöbet geçirirler ardından ilerleyen haftalarda duyarlılık giderek azalır. SJL/J cinsi farelerde ise birkaç gün süren ses maruziyeti sonrası daha az şiddetli nöbetler gelişir. Nöbet oluşumu için sesin yüksek, ani ve frekansının da 12-16 Hz aralığında olması gerekir. Odyojenik nöbetler fenitoin, fenobarbital ya da valproik asit ile önlenir<sup>145</sup>. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu farelerde kalsiyum bağımlı ATPaz yetmezliği olduğunu bildirmiş olup bu eksikliğin odyojenik nöbetler ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir<sup>185</sup>.

### **2.3.5.3. Epileptik fare (E1) modeli**

Epileptik fare (E1) kavramı Imaizumi ve arkadaşları tarafından ilk defa 1959'da tanımlanmıştır<sup>145</sup>. Vestibüler uyarıma (farenin tekrar tekrar havaya fırlatılması-dengesinin değiştirilmesi) yanıt olarak meydana gelen bu modelde tonik-klonik aktivite oluşur. E1 farelerinde nöbetlerin hipokampustan kaynaklandığı gözlenmiştir. Bu farelerde temporal lob epilepsisinin mevcut olduğu söylenebilir. Aşırı salya, çiğneme, baş ve uzuv otomatizmaları gibi hipokampal uyarımla oluşan nöbetleri andıran belirtiler ortaya çıkar<sup>185</sup>. Bu farelerde vestibulojenik nöbet eğiliminde kalıtsallık baskın olup gen lokusları ve nörokimyasal defektler bilinmemektedir<sup>145</sup>.

#### **2.3.5.4. Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan modeli**

En iyi bilinen genetik epilepsi modellerinden biridir. Daha önceleri bu hayvanlarda yalnızca odyojenik stimülasyonların nöbet oluşumunu tetikleyebileceği düşünülüyordu ancak daha sonra hipertermi, elektroşok ve pentilentetrazol gibi birçok uyaran tarafından nöbetlerin kolay bir şekilde indüklenebileceği ortaya çıkmıştır<sup>150</sup>. Bu modelde beynin birçok bölgesinde norepinefrin ve serotonin eksikliği gözlenmiştir<sup>186</sup>.

#### **2.3.5.5. Maksimal elektroşok (MES) modeli**

MES, antiepileptiklerin antikonvulzan etkinliğini test etmek amaçlı kullanılan bir modeldir<sup>187</sup>. Bu model kornea ya da daha az sıklıkla kulağa (sıçan, fare) yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla elektriksel uyarı verilmesi yoluyla gerçekleşir. Bu elektrotlar aracılığıyla fareye 50 mA ya da sıçana 150 mA şiddetinde (0.2 saniye süreyle) elektriksel uyarının verilmesi bu deney hayvanlarında tonik/tonik-klonik nöbet oluşumuna neden olur. Bu hayvanlarda MES nöbetlerini inhibe eden ilaçlar jeneralize tonik-klonik epilepsiler için aday ilaç olarak gösterilir. Fenitoin, MES nöbetlerinin inhibisyonunda en etkili ilaçlardandır. Ayrıca MES modelindeki nöbetler üzerinde karbamazepin, valproat ve benzodiazepinlerin gibi konvansiyonel ilaçlarda etkilidir<sup>145</sup>.

#### **2.3.5.6. Pentilentetrazol modeli**

Pentilentetrazol (PTZ) antiepileptiklerin geliştirilmesi çalışmalarında sıklıkla kullanılan kimyasallardandır. Fareler, sıçanlar, kediler ve primatlara uygulanmasıyla konvülsif etkiler gösteren bir tetrazol türevidir<sup>150</sup>. Bu model kolay uygulanabilir ayrıca zaman ve maliyet bakımından da oldukça uygundur. PTZ'nin 50-80 mg/kg dozlarında (subkutan, intraperitoneal ya da infüzyon yoluyla) deney hayvanlarına verilmesi sonucu akut olarak klonik nöbetlerin oluştuğu gözlenmiştir. Bu modelin en belirgin özelliği PTZ uygulanmasını takiben ilk 30 dakikada oluşan ve 3-5 saniye devam eden ön ve arka ekstremitelerde klonik konvülsiyonların meydana gelmesidir. Verilen doz ve uygulama şekline bağlı olarak konvülsiyonların bazen de tonik-klonik tarzda olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca fenobarbital, valproat, etosuksimid ve lamotrijin PTZ kaynaklı klonik nöbetlere etkili olduğu saptanmıştır<sup>45</sup>. Wilson ve Escueta tarafından yapılan çalışmada PTZ'nin GABA aracılı inhibisyonu bloke ettiği öne sürülmüştür<sup>145</sup>.

#### **2.3.5.7. Penisilin modeli (tonik-klonik)**

Yüksek dozda sistemik yoldan penisilin uygulanmasıyla insanlarda; miyoklonik, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve ensefalopati oluşumu gözlenmiştir. Böbrek

yetmezliği olan bireylerde günlük 20 milyon üniteden fazla penisilin uygulanması durumunda kanda penisilin düzeyi artar, kan-beyin bariyeri bozulur ve beyne daha fazla penisilin erişimiyle ensefalopati oluşunu görülür. Parenteral olarak uygulanan penisilin kedilerde jeneralize nöbetler oluşturduğu tespit edilmiştir<sup>150</sup>.

### **2.3.6. Status epileptikus modelleri**

Status epileptikus santral sinir sistemi ile ilgili bir uyaran ya da sistemik bir patolojinin meydana getirdiği klinik bir durumdur. Status epileptikus sonrası bazı bireyler hiç etkilenmezken bazıları için ise yaşamı tehdit eden (sıklıkla epilepsi gelişimi ya da nörolojik sekellerle ilişkilendirilmiş) klinik bir durumdur. Kainik asit, flurotil, bikukulin, pilokarpin, lityum, kobalt-hemosistein gibi kimyasallarla tetiklenerek ya da intraserebral elektriksel stimülasyon ile tetiklenerek status epileptikus modelleri oluşturulmaktadır. Bu modeli oluşturmak için kullanılan kimyasal ajanlar arasında kainik asit ve pilokarpinin nöbetlerin EEG özelliklerini, nropatolojisi ve kognitif sonuçlarını en iyi yansıtan ajanlar olduğu düşünülmektedir<sup>45</sup>. Tedavi edilmediği takdirde bu kimyasalların uygulanması genellikle öldürücüdür<sup>145</sup>.

#### **2.3.6.1. Lityum pilokarpin modeli**

Status epileptikusun en popüler modellerinden biri lityum pilokarpin modelidir. Bu modelde yaklaşık 3 mEq / kg i.p. lityum kloridin sıçanlara uygulanmasından 20 saat sonra 25-30 mg / kg pilokarpin subkutan olarak uygulanır. Pilokarpin uygulamasını takiben yaklaşık 30 dakika sonra jeneralize klonik veya tonik-klonik nöbet aktivitesi başlar ve birkaç saat sürer<sup>145,188</sup>. EEG paterninin insandaki ile oldukça benzer olduğu gözlenmiştir<sup>145</sup>. Atropin, diazepam, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, paraldehit gibi maddelerin lityum pilokarpinin neden olduğu nöbet aktivitesini önleyebileceği belirtilmiştir<sup>188</sup>.

#### **2.3.6.2. Kobalt-homosistein modeli**

Hayvanlarda status epileptikus indükleyebilen bir diğer mekanizma da homosistein-kobalt ikilisidir. Homosistein tek başına da tonik-klonik nöbetler oluşturabilir. Walton ve Treiman'ının yaptığı kobalt-homosistein modelinde sıçanların kafatasının delinmesiyle kobalt (25 mg) uygulanması ve ardından intraperitoneal olarak homosistein tiolakton (5.5 mmol/kg) uygulanması yoluyla status epileptikus modeli oluşturulmuştur<sup>145,189</sup>. Nöbetler; homosistein uygulanmasının ardından fenitoin, fenobarbital veya benzodiazepinler ile inhibe edilebilir<sup>145</sup>.

### **2.3.6.3. Elektriksel modeller**

Sıçanlarda elektrik stimülasyonu ile status epileptikusun indüklenebileceği ifade edilmiştir. Hipokampusun fimbriya bölgesine, frekansı 20 Hz olan 10 saniye süreli (30 saniye aralıklı olarak) uyaran verilen sıçanların %85'inde 7 saatten kısa bir süre içinde status epileptikus ortaya çıkmıştır. Bu elektriksel modeller daha fazla zaman gerektirir ancak kimyasal kullanılmıyor olması bu modelleri ayrıcalıklı kılan taraftır.

### **2.4. Elektroensefalogram (EEG)**

EEG, saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla beyin korteksinden elde edilen ritmik elektriksel aktivitenin kayıdır<sup>33,45</sup>. 1875 yılında Richard Caton tarafından ilk kez beyinde elektrik akımının varlığından bahsedilmiştir<sup>65</sup>. 1929 yılında da ilk defa Hans Berger tarafından insan beyninden elektriksel aktivite kaydı yapılmıştır<sup>66</sup>. Bu araştırmacı tarafından kafatası üzerinden beyindeki potansiyel değişikliklerin kaydedilmesi işlemine elektroensefalogram adı verilmiştir. Beyin korteksinin pia yüzüne yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla elde edilen kayıtlara ise elektrokortikogram (ECoG) adı verilmektedir<sup>3</sup>.

EEG epilepside tanı, nöbet sınıflaması, hasta takibi gibi hususlarda oldukça önemli laboratuvar yöntemlerinden biridir<sup>190</sup>. Klinik nörolojide çok önemli bir teşhis aracı olan EEG'nin özellikle de epilepsili hastalarda oldukça kullanışlı olduğu belirtilmiştir<sup>33</sup>.

#### **2.4.1. EEG aktivitesinin fizyolojik temeli**

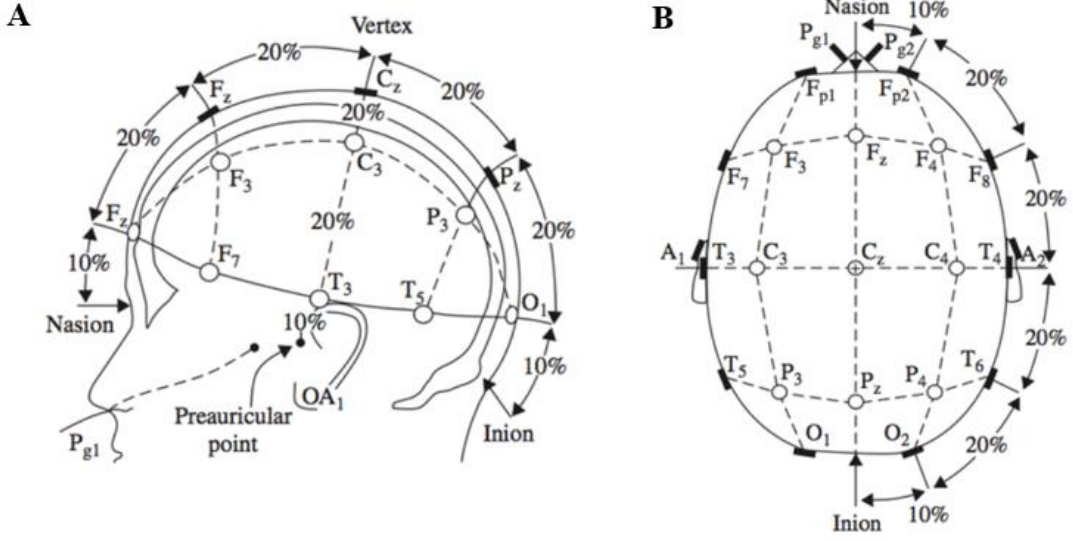
EEG; kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla iki nokta arasındaki voltaj farklılıklarını kaydederek beynin devam eden elektrofizyolojisinin görüntülenmesini sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Kaydedilen sinyaller beyindeki elektriksel değişikliklerin hareketini yansıtacak şekilde güçlendirilir ve görüntülenir hale gelir<sup>191</sup>.

Kafa derisi üzerinden kaydedilen EEG'nin kökeni kortikal piramidal hücrelerin postsinaptik potansiyellerinden kaynaklanmaktadır<sup>192</sup>. Bu potansiyeller hücre içi ve dışı arasındaki elektriksel potansiyel farktan kaynaklanmakta olup kortekste toplanarak beyni saran yapılardan skalpe yayılım gösterirler. Elektriksel potansiyel değişikliklerin toplanması korteksin piramidal nöronlarında meydana gelir<sup>45</sup>. Subkortikal yapılar ya da horizontal yerleşimli kortikal hücrelerden kaynaklanan potansiyeller skalpten alınan EEG'ye çok az katkıda bulunur. Sulkal derinliklerde ortaya çıkan potansiyellerin skalp üzerinden kaydedilmesi yüzeyde olanlara göre daha zordur<sup>192</sup>.

Postsinaptik potansiyeller eksitatör ya da inhibitör olabilir. Eksitatör postsinaptik potansiyeller (EPSP) membran depolarizasyonunu sağlarken inhibitör postsinaptik potansiyeller (İPSP) ise membran hiperpolarizasyonunu sağlar. EPSP ve İPSP'lerin toplamının oluşturduğu elektriksel akım skalp üzerindeki EEG aktivitesini oluşturmaktadır. Dinlenme ve uyanıklık durumunda insan EEG'si ritmik bir aktivite gösterir<sup>45</sup>. EEG'de karşılaşılan anormal ritimlerin fizyolojik temeli hala net olarak tanımlanmamıştır<sup>192</sup>.

#### **2.4.2. EEG'nin kaydedilmesi ve değerlendirilmesi**

EEG skalp üzerine yerleştirilmiş olan metal elektrotlar aracılığıyla kaydedilir. İletken bir madde ile kaplı olan elektrotlar kafa derisine yerleştirilir ve bu elektrotlar başlık/kafa bandı basıncıyla yerinde tutulur. Bir diğer seçenek olarak da iğne elektrotlar doğrudan skalp içine yerleştirilebilir. Bu kayıt elektrotlarının yerleştirilmesi genellikle; nazion, inion, sağ ve sol preauriküler noktalardan yapılan standart ölçümlerle belirlenir ve uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilir (Şekil 2.4. A-B). Bir yetişkinde bu sistem kullanıldığında komşu elektrotlar birbirinden 5 ila 7 cm uzaklıktadır<sup>192</sup>. Beynin tüm alanlarından yeterince kayıtlanma yapılabilmesi için uluslararası 10-20 sistemine göre en az 21 kayıt elektrotu yerleştirilir. Bu elektrotlar harf ve sayılar ile ifade edilir<sup>193</sup>. Örneğin epileptojenik bir odak bölgesinin tanımlanması için daha fazla yakınlık gerekli ise elektrotlar orta konumlara yerleştirilebilir. Elektrotlar arasındaki potansiyel farklılıklar amplifiye edilir ve ardından bir dizi yazıcı tarafından sürekli hareket eden bir kâğıda kaydedilir ya da ekranda görüntülenir<sup>192</sup>.



Şekil 2. 4. Uluslararası 10-20 sistemi elektrot yerleşimleri<sup>45</sup>

Beynin erişilemeyen alanlarının aktivitesinin kaydedilebilmesi için çeşitli özel elektrotlar (sfenoid/nasofarengial) tasarlanmıştır. Nasofarengial elektrotlar temporal lobun anteromedyal yüzünün elektriksel aktivitenin kaydedilmesine izin verirken sfenoidal elektrotlar ise temporal lobun anteroinferior yüzünün elektriksel aktivitesini kaydeder.

EEG kaydı genellikle sessiz, rahat bir ortamda hasta oturur ya da yatar pozisyondayken gözleri kapalı olarak yapılır. EEG cihazları ile her bir montajın her birinden yaklaşık 5 dakikaya kadar, toplamda yaklaşık 30 dakika süreyle kayıtlar yapılır. Her montajdan gelen aktivitenin kaydedilmesi sırasında, hastadan gözleri tekrar kapatmadan önce yaklaşık 20 saniye boyunca gözleri açık kalması istenir, böylece zemin aktivitesinin tepkisi değerlendirilebilir<sup>192</sup>. İncelemenin bu rutin kısmı tamamlandığında, anormallikleri provoke amacıyla aktivasyon prosedürleri gerçekleştirilirken kayıt devam eder. Bu aktivasyon prosedürleri arasında bulunan hiperventilasyon uygulanması, uyku/uyku yoksunluğu ve fotik stimülasyon gibi yöntemlerden aşağıda bahsedilmiştir.

EEG anormalliklerini provoke etmek amaçlı 3- 4 dakika boyunca uygulanan hiperventilasyon genellikle iyi tolere edilen etkili bir yöntemdir, ancak yakın zamanda inme, geçici iskemik atak veya subaraknoid kanama geçirmiş hastalarda uygulanmamalıdır. Hastadan durması talimatı verilene kadar normal solunum hızında derin nefes alması istenir. Arteriyel CO<sub>2</sub> basıncında ortaya çıkan düşüş serebral

vazokonstriksiyona ve dolayısıyla hafif serebral anoksiye yol açar. Bu anoksik durum, EEG anormalliklerini ortaya çıkarmak gerçekleştirilir.

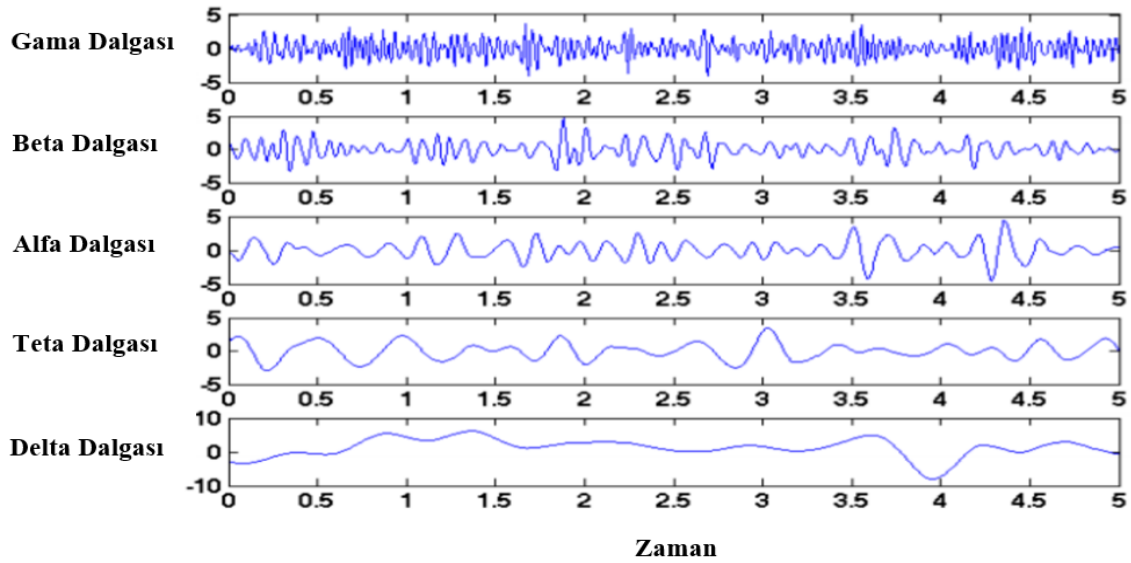
Uyku sırasında veya 24 saatlik uyku yoksunluğundan sonra kayıt yapmak, rutin çekimlerde ortaya çıkmayan EEG anormalliklerini provoke edebilir. Bu yaklaşım en yaygın olarak epilepsi şüphesi olan hastaların araştırılmasında kullanılmaktadır.

Flaş uyararı; herhangi bir flaş hızında hastanın gözleri yaklaşık 5 saniye açıkken ve ardından gözler kapalıyken 5 saniye daha EEG kaydedilir. Genellikle 30 Hz'e kadar flaş hızları kullanılır, ancak bazı laboratuvarlarda daha da geniş bir frekans aralığı kullanılır.

EEG'nin klinik amaçlarla değerlendirilmesi elektriksel aktivitenin frekans, amplitüt ve biçimlerinin tanımlanmasını içerir. Başın iki tarafındaki eşzamanlılık ve simetri derecesi kaydedilir. Bulgular hastanın yaşı ve uyarılma düzeyi ile ilişkili olarak değerlendirilmelidir<sup>192</sup>.

### 2.4.3. EEG dalgaları

EEG, uyku/uyanıklık aşamaları ve nöbetler gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerle ilişkilendirilebilecek tipik aktivite modelleri gösterir. EEG modelleri, elektriksel aktivitenin frekansı ve genliğiyle (amplitude) karakterize edilir. Normal insan EEG'sinin frekansı genel olarak 1-30 Hz iken yükseklikleri ise 20-100 mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) kadardır<sup>32</sup>. EEG dalga formu temel olarak beş farklı frekans bandında (alfa, beta, teta, delta ve gama dalgaları) sınıflandırılır (Şekil 2.5)<sup>194</sup>.



Şekil 2. 5. EEG sinyalinini oluşturan beş farklı frekans bandı

İnsanlarda EEG'nin ortaya çıkışı, Hans Berger'in insan deneklerde alfa ritmini keşfetmesiyle başlamıştır. Alfa ritmi, klinik EEG'yi analiz etmek için hala başlangıç noktası olmaya devam etmektedir. Normal EEG'de dominant ritim oksipital ve pariyetal bölgelerde alfa aktivitesi olarak adlandırılan 8-13 Hz frekansında gözler açıldığında kaybolan aktivitedir. Normal bir EEG'nin tam olarak anlaşılması, anormal olan modellerin tanımlanmasında kritik öneme sahiptir<sup>195</sup>.

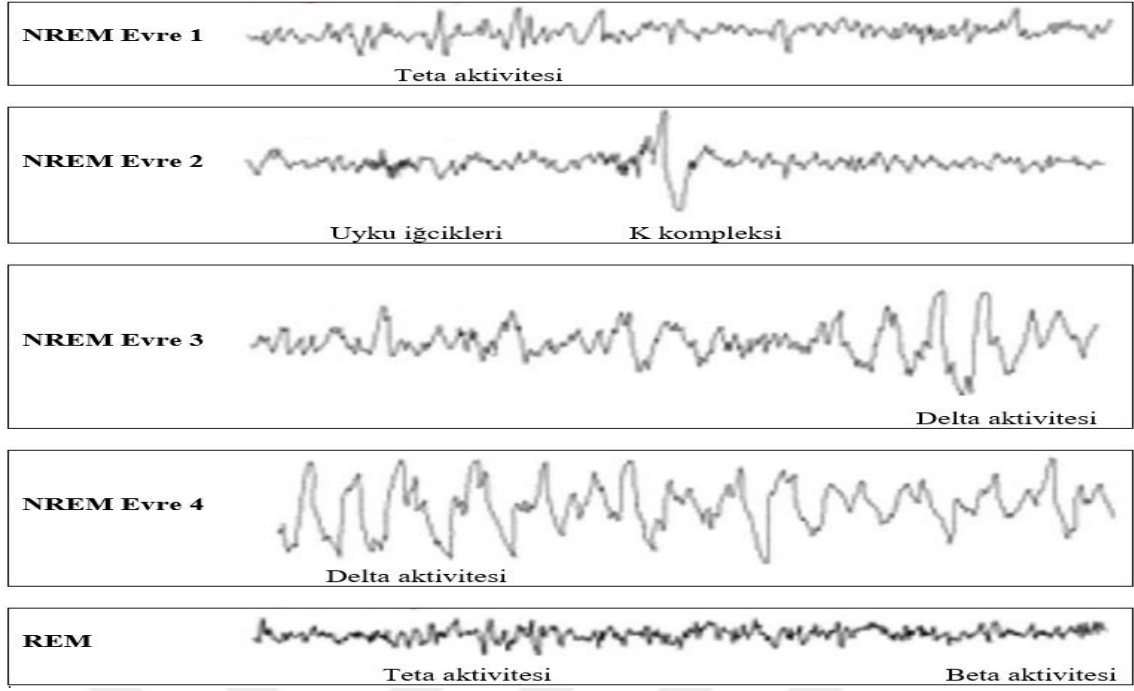


**Şekil 2. 6.** Gözlerin açılması ile EEG'de gözlenen alfa blokajı ve yerini beta ritmine bırakması<sup>5</sup>

Uyanık erişkin bir bireyde gözler kapalıyken alfa ritminin baskın olduğu, gözlerin açılmasıyla daha düşük genlikli ve hızlı olan beta ritminin baskınlaştığı gözlenmiştir (Şekil 2.6)<sup>3,192</sup>. Uyanık EEG sırasında artefaktlar (serebral kaynaklı olmayan sinyaller<sup>192</sup>) yaygındır ve EEG yorumlanırken bu artefaktları serebral sinyallerden ayırmak gerekmektedir. Sağlıklı yetişkinler tipik olarak desenkronize olarak da isimlendirilen nispeten düşük genlikli, karışık frekanslı arka plan ritimleri gösterir<sup>196</sup>.

Uyku temel olarak NREM (Non Rapid Eye Movement) ve REM (Rapid Eye Movement) olarak ayrılmış olup NREM uykusu da (Evre 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere) kendi içinde dört farklı evrede değerlendirilmiştir (Şekil 2.7)<sup>3</sup>. Tipik olarak, gecenin yaklaşık %75'i NREM uykusunda ve %25 kadarı REM uykusunda geçirilir<sup>196</sup>.

NREM evre 1'de düşük amplitütlü karışık frekanslara geçiş gözlenir. Ayrıca bu evre teta (4-7 Hz) ağırlıklı yavaş dalgalar ile karakterizedir<sup>3</sup>. NREM evre 2'de uyku iğcikleri (12-14 Hz) ile K kompleksleri görülür ayrıca teta aktivitesi daha belirgin hale gelir<sup>3,45</sup>. NREM evre 3 ve 4'te yüksek amplitütlü delta dalgaları (0.5-4 Hz) hakimdir. Büyük dalgalarla beraber en fazla yavaşlama NREM evre 4'te gözlenir. REM dönemi ise düşük amplitütlü, rüyaların görüldüğü hızlı ve düzensiz göz hareketlerinin kaydedildiği dönemdir<sup>3</sup>.



Şekil 2. 7. Uyku evreleri ve EEG görünümleri<sup>197</sup>

#### 2.4.3.1. Alfa dalgaları

Alfa ritmi, 8-13 Hz frekans (çoğu yetişkinde 9-11 Hz<sup>192</sup>) ve 50-100  $\mu$ V genliğe sahip dalgardır<sup>3</sup>. Bu ritim en tipik olarak uyanıkken pariyetal ve oksipital bölgelerde bulunur ancak aynı zamanda santral ve temporal bölgelerde de bulunabilir. Alfa ritmi en iyi hasta istirahat halinde gözleri kapalıyken kaydedilir. Görsel dikkat, duysal ve zihinsel uyarılar alfa ritmini zayıflatır ya da ortadan kaldırır<sup>192</sup>. Bu dalgalar derin uyku esnasında kaybolur<sup>5</sup>. Birçok normal bireyde alfa aktivitesi iyi şekillenmiş ve belirgindir. Belirli ilaçların kullanımı (örneğin antikonvülsanlar) ya da herhangi bir beyin patalojisi/metabolik bozukluğun sonucu olarak yaş ilerledikçe yavaşlama meydana gelir. Alfa aktivitesinin genliğinde iki hemisfer arasında genellikle hafif bir asimetri mevcuttur<sup>192</sup>.

#### 2.4.3.2. Beta dalgaları

13 Hz'den daha yüksek bir frekansa sahip ritmik aktivite beta aktivitesi olarak adlandırılır. Genellikle yaklaşık 30  $\mu$ V'dan daha düşük bir genliğe sahiptir. Beta aktivitesi normal yetişkinlerin EEG'sinde hemisferlerin anterior (frontal) bölgesinde bulunur<sup>192</sup>. Beta dalgaları aktif zihin aktivitesi olduğunda gözlemlenir. Bu dalgalar genellikle dikkatin odaklanması, aktif dikkat ve konsantre olma durumlarıyla

ilişkilidir<sup>198</sup>. Beta aktivitesi bazı farmakolojik ajanlardan (barbitürat, benzodiazepin) etkilenmektedir<sup>192</sup>.

#### **2.4.3.3. Teta dalgaları**

4-7 Hz arasında frekansa sahip dalgalardır. Özellikle çocuklarda temporal ve paryetal bölgelerde gözlenir. Yetişkinlerde uykunun NonREM 2-3 fazlarında ortaya çıkar. Bazı yetişkinlerde de hayal kırıklığı gibi duygusal stres durumlarında gözlemlenir. Çoğunlukla beyin hastalıklarında teta dalgaları görülmektedir<sup>5</sup>. Teta ritmi hipokampus aktivitesiyle yakından ilişkilidir, aynı zamanda entorinal, singulat, oksipital ve diğer kortikal alanlarda da kaydedilmiştir. Teta ritminin yavaş teta (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) ve hızlı teta (atropine dirençli; 7-9 Hz) olmak üzere iki bileşeni olduğu belirlenmiştir<sup>199</sup>. Bazı teta aktiviteleri genç erişkinlerde temporal kısımlarda ve hiperventilasyon sırasında gözlenebilir, ancak daha yaşlılarda 30 µV'dan daha büyük amplitütlü teta aktivitesi uyku dönemleri dışında daha az gözlenmektedir<sup>45</sup>.

#### **2.4.3.4. Delta dalgaları**

Delta aktivitesi 0.5-4 Hz frekansa sahip EEG dalgalarıdır<sup>194</sup>. Ayrıca genlikleri diğer beyin dalgalarının 2 ila 4 katıdır<sup>5</sup>. Uyku sırasında bu dalgaların varlığı normal olmakla birlikte uyanıklık esnasında mevcut olması beyin işlevlerinde bozulmalar olduğunu gösterir<sup>3</sup>. Bu aktivite yeni doğanlarda dominant ritimdir ve daha ileriki yaşlardaki bireylerde derin uyku esnasında görülmesi normal bir bulgudur<sup>45</sup>.

#### **2.4.3.5. Gama dalgaları**

30 Hz üzeri dalgalar gama aktivitesi olarak adlandırılır. Gama dalgalarının görsel uyarıya yanıt olarak daha güçlü elektrik sinyallerine sahip olduğu bilinmektedir<sup>194</sup>. Bu dalgaların bazı durumlarda ileri seviye olan 80-100 frekans bandına ulaştığı bilinmektedir. Gama dalgaları birçok bilişsel beyin fonksiyonları ile ilişkilidir<sup>198</sup>. Yapılan çalışmalarda gama ritminin bazal önbeyin kolinerjik yolakları ve beyin sapı-talamokortikal kolinerjik yolakları ile düzenlendiği gösterilmiştir. İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen raporlarda bu dalgaların dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, odaklanmış uyarılma, duyuşsal algı ve paradoksal uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>199</sup>.

#### **2.4.4. Epilepside diken ve keskin dalgalar**

EEG'de karşılaşılabilecek patolojik (Şekil 2.8) bulgular yavaş dalgalar (teta-delta) ve epileptiform aktivite (diken-keskin dalgalar) olmak üzere sınıflandırılmıştır. Diken dalgalar 20-70 milisaniye süreli olarak tanımlanmış olup keskin dalgalar 70-200 milisaniye arasında süreye sahiptir. Ek olarak bu dalga formlarının temelindeki fizyolojik durumun paroksizmal depolarizasyon kayması olduğu belirtilmiştir. İlk EEG'nin epileptiform anomaliyi tespit etme ihtimali yaklaşık %50'dir ancak EEG'nin tekrarlanması, uyku kayıtlarının alınması ve aktivasyon tekniklerinin uygun şekilde uygulanmasıyla bu değer %90'lara ulaşmaktadır. Bu bilgiler ışığında nöbet geçiren bireylerin EEG sonuçlarının normalliği epilepsi hastası olmadığını göstermez<sup>200</sup>.



Şekil 2. 8. Jeneralize diken ve yavaş dalga aktivitesine sahip anormal EEG gösterimi<sup>2</sup>

## 2.5. İrisin

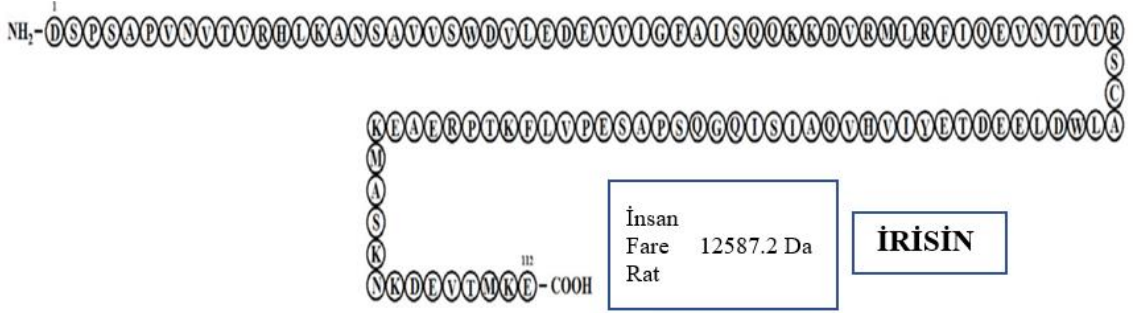
### 2.5.1. İrisinin tarihçesi ve isimlendirilmesi

İlk defa 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmayla miyokinler tarafından salınan ve bir transmembran protein olan fibronectin tip III domain 5'in (FNDC5) bir ürünü olan irisin adında yeni bir hormon tanımlanmıştır. İrisin ismini insanlara müjdeli haber taşımakla görevli Yunan Tanrıçası İris'ten almıştır<sup>201,202</sup>.

### 2.5.2. İrisinin yapısı

İrisin, 112 aminoasitten oluşan ve 12 kDa molekül ağırlığına sahip kas dokudan salınan glikoprotein yapıda bir hormondur<sup>201</sup>. İrisinin aminoasit sekansı şekil 2.9'da gösterilmiştir<sup>202</sup>. FNDC5 yapısal olarak, bir sinyal peptidi, iki fibronectin alanı ve bir hidrofobik C terminal alanından meydana gelir<sup>201,203</sup>. Bir sinyal peptidi ve bir

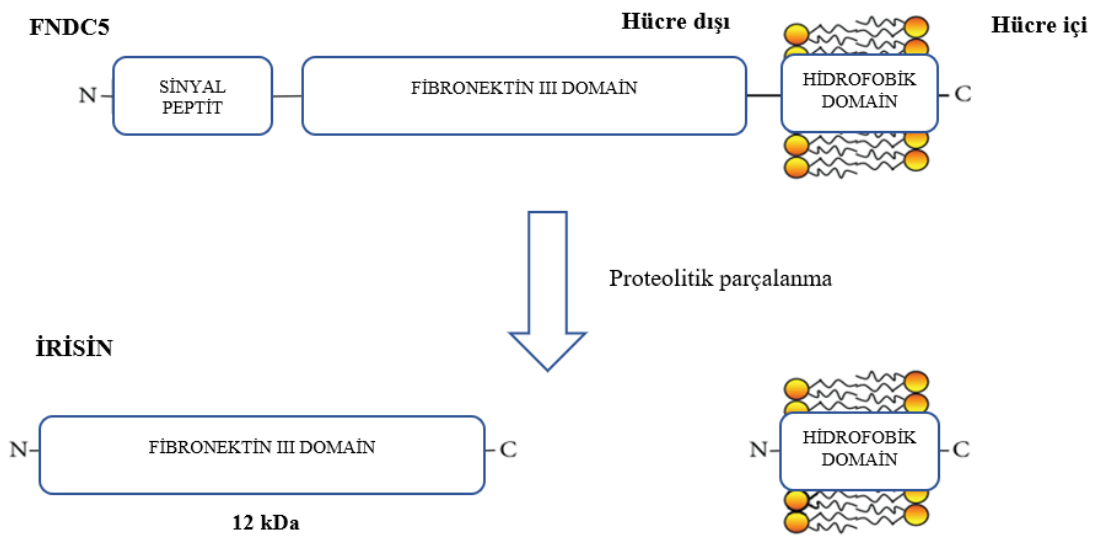
hidrofobik bölgenin proteolitik olarak FNDC5'ten ayrılmasıyla (Şekil 2.10) oluşan irisin, FNDC5'in fibronektin tip III alanında tekrar içeren gen ailesinin bir ürünüdür<sup>201,204</sup>. Bu FNDC5'in proteolizi ile oluşan irisinin memeli türlerinde olabildiğince korunmuş olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda fare ve insanlarda benzerlik oranları incelendiğinde irisinin %100 benzer olduğu diğer canlılarda da bu benzerliğin önemli ölçüde korunduğu tespit edilmiştir<sup>201</sup>.



Şekil 2. 9. İrisin molekülünün aminoasit sekansı<sup>202</sup>

### 2.5.3. İrisinin oluşumu ve etki mekanizması

Bir sinyal peptidi ve bir hidrofobik bölgenin proteolitik olarak FNDC5'ten ayrılması sonucu oluşan irisin şekil 2.10'da şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. 10. FNDC5'in proteolitik parçalanması sonucu irisinin oluşumu<sup>204</sup>

FNDC5'in işlenmesiyle oluşturulan olgun irisin proteini dolaşıma salınır ve ayırıcı protein 1 (Ucp-1), Cpt1b, Cidea, ve Dio2 gibi beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlayan genlerin ekspresyonuna sebep olur. Ek olarak dolaşımdaki irisin seviyesinin insülin ve interlökin 6 (IL6) gibi diğer yaygın olarak bilinen dolaşım proteinlerinden daha fazla bulunduğu bilinmektedir<sup>205</sup>.

Kaslardaki PGC1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$  koaktivator-1  $\alpha$ ) gen ekspresyonu FNDC5 gen ekspresyonundaki artışı stimüle eder. Enerji metabolizmasıyla ilişkili birçok biyolojik programa aracılık eden PGC1 $\alpha$  transkripsiyonel bir koaktivatör olarak tanımlanmıştır. PGC1 $\alpha$  başlangıçta UCP1 ekspresyonunu ve kahverengi yağ dokuda termojenezi modüle eden PPAR $\gamma$ 'ın bir koaktivatörü olarak tanımlanmış aynı zamanda da birçok hücre tipinde oksidatif metabolizmayı ve mitokondriyal biyogenezi kontrol ettiği bildirilmiştir. Kaslarda egzersiz aracılığıyla PGC1 $\alpha$  indüklenir ve bu dokularda egzersizin en iyi bilinen faydalı etkileri olan mitokondriyal biyogenez ve anjiyogenez uyarır. Ayrıca kas distrofisi ve denervasyonuna bağlı kas atrofisine karşı direnç geliştirir. Kaslarda hafif düzeyde artmış PGC1 $\alpha$ 'ya sahip transgenik fareler yaşa bağlı obezite ve diyabete karşı dirençli olup aynı zamanda uzun bir yaşam süresine sahiptir. PGC1 $\alpha$ 'nın diğer dokuların işlevlerini etkileyen iskelet kasından faktörlerin salgılanmasını uyardığı düşünülmektedir. Çalışmalarda PGC1 $\alpha$ 'nın FNDC5'te dahil olmak üzere çeşitli kas geni ürünlerinin ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir. PGC1 $\alpha$  aracılığıyla kas dokudan FNDC5, interlökin-15 (IL-15), vasküler endotelial büyüme faktörü beta (VEGF $\beta$ ), metaloproteinaz doku inhibitörü-4 (TIMP4) ve lösin-zengini alfa-2- glikoprotein-1 (Lrg1) olmak üzere beş farklı protein salgılanır. Ayrıca FNDC5'in beyaz yağ doku ürünü olan leptin ekspresyonunu azalttığı, kahverengi adipoz doku ürünü olan UCP1, Elovl3, Cox7a ve Otop1 genlerinin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. FNDC5 geni, kana salgılanan irisini oluşturmak için proteolitik olarak işlenen bir tip 1 membran proteinini kodlar. İrisinin egzersiz esnasında indüklenmesiyle UCP1 ekspresyonu uyarılır ve bununla birlikte beyaz yağ doku hücrelerinin kahverengi yağ doku hücrelerine dönüşümü gerçekleşir. Önemli bir şekilde bu olay vücut enerji harcamasının ve obeziteye bağlı insülin direncine karşı dirençte önemli bir artışa sebep olur<sup>201</sup>. Yapılan deneylerde 20 nM'lik konsantrasyondaki FNDC5'in UCP1 mRNA ekspresyonunu 7-500 kat arttırdığı belirlenmiştir. Artmış UCP1 adenosin trifosfat (ATP) sentezini önler ve ısı oluşumuna sebep olarak enerji

harcanmasını teşvik eder. Elde edilen tüm bu veriler kahverengi yağ dokusundaki termojenez aktivasyonunun FNDC5 aracılığıyla düzenlendiğini ortaya koymaktadır. FNDC5 aynı zamanda PeP ve Frcp2 olarak da isimlendirilir<sup>201,202</sup>. Artan FNDC5; oksijen tüketimi, karbondioksit ve ısı üretiminde artışa yol açar. Bu artmış enerji harcaması iki şekilde ortaya çıkar. Bunlar; siklik adenosin mono fosfat (cAMP)-protein kinaz A (PKA)-hormon sensitiv lipaz (HSL)/Perilipin veya UCP1 sentezini artırarak ortaya çıkar<sup>203,206,207</sup>.

#### **2.5.4. İrisinin başlıca doku dağılımları**

Farklı insan dokuları üzerinde yapılan çalışmalar ile FNDC5 mRNA'sı kantitatif PCR yöntemiyle araştırılmış olup kas, perikardiyum, rektum ve beyin gibi dokular başta olmak üzere 47 farklı dokuda mevcut olduğu gözlenmiştir<sup>208</sup>. İrisin genellikle kas dokudan salınmasına rağmen; aynı zamanda adipoz doku ve diğer bazı dokular (kalp, intrakraniyal arterler, nöral hücreler, miyelin kılıf, optik sinir, böbrekler, mide, karaciğer, testisler, overler, ter bezleri) tarafından da salındığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur<sup>206,207,209</sup>.

Kas doku son dönemlerde miyokinler olarak adlandırılan çeşitli sitokinleri salgılayan endokrin bir organ olarak kabul edilir. Miyokinlerin keşfi diğer dokularla (yağ, pankreas, karaciğer) etkileşim kuran bir hormon kaynağı olarak kasların rolünü önemli bir şekilde vurgulamıştır<sup>208</sup>. Kaslar tarafından salınan miyokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkiler gösterir<sup>210</sup>. İrisin miyositler tarafından salgılanan yeni keşfedilmiş bir hormondur<sup>208</sup>. Miyositler tarafından salgılanan bu hormonun egzersiz ve metabolik denge arasında köprü olduğu sanılır<sup>211</sup>. Bazı çalışmalarda dolaşımdaki irisin seviyesinin akut egzersize yanıt olarak yükseldiği ve kilo kaybını takiben azaldığı bildirilmiştir<sup>208</sup>. Kas kitlesinin miktarı ile irisin seviyesinin pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>211</sup>. Yapılmış olan bazı analizlerde FNDC5'in yoğun olarak kaslar tarafından salındığı belirlenmiş olup bu üretimin sadece iskelet kaslarından değil ayrıca kardiyak ve mide kaslarında da meydana geldiği bildirilmiştir<sup>208</sup>. Yapılan bir çalışmaya göre kasta, FNDC5 geninin adipoz dokudakinden 200 kat daha fazla eksprese edildiği belirlenmiştir, kaslarda bu genin fazla miktarda salınımı beden kitle indeksi (BKİ), PGC1 $\alpha$  ve diğer mitokondriyal genlerle pozitif ilişkili olup yaş ile negatif ilişkilidir. Aslında yaşa bağlı kas kaybı dolaşımda azalmış irisin konsantrasyonu ile ilişkilidir<sup>212</sup>. Başka bir çalışmada da irisin enjeksiyonunun iskelet kası hipertrofisine sebep olduğu, kas gücünü artırdığı ve distrofik modelde fibroz doku-nekrozu azalttığı gösterilmiştir<sup>205</sup>.

İnsanlarda irisinin kas hipertrofisi ve adiposit metabolizmasındaki etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise irisin tedavisinin kas hipertrofisiyle ilişkili genleri düzenlendiği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan gen ekspresyonu analizleri sonucunda irisinin, kas büyümesi için önemli olan IGF-1'i arttırdığı miyostatini ise azalttığı sonucuna varılmıştır<sup>213</sup>.

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar ile irisinin kas-iskelet sağlığı için önemli olduğu vurgulanmıştır<sup>214</sup>. Fareler üzerinde yapılmış çalışmada ise egzersizin bir sonucu olarak kemikte PGC1 $\alpha$ , FNDC5, ve irisin üretiminin arttığını ve dolaşımda yükselmiş irisin düzeyinin osteogenesisise olanak tanıdığını ortaya konmuştur<sup>215</sup>. Genç atletlerde irisin düzeyinin kemik yoğunluğu ve gücünü artırdığı düşünülür<sup>211</sup>. Rekombinant irisin uygulanmasının kortikal ve trabeküler kemik kaybını ve kas kitlesinin kaybını engellediği ayrıca kemik kitlesinin iyileşmesini de hızlandırdığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur<sup>214,216</sup>. Bir başka çalışmada ise rekombinant irisinin osteoblastosise neden olduğu osteoklastogenezisi ise inhibe ettiği gözlenmiştir<sup>215</sup>. Dolaşımdaki irisin düzeyinin düşüklüğünün kas disfonksiyonu, atrofi ve sarkopeni için bir işaret olduğu düşünülür<sup>214</sup>. Ek olarak yetişkin kadınlarda irisin düzeyinin düşük olmasının osteoporotik kırıklar için risk olduğu bildirilmiştir<sup>211</sup>. Böylelikle tüm bu kanıtlar ile irisinin kemik ve kas doku üzerine egzersizin faydalı etkilerine aracılık ettiği düşünülür<sup>214</sup>.

Beyinde; serebellar purkinje hücreleri, hipotalamus ve hipokampus dahil olmak üzere birçok bölgede Fndc5'in eksprese edildiği bilinmektedir. Ek olarak yapılan çalışmalarla insanların beyin omurilik sıvısında da irisinin varlığı belirlenmiştir<sup>217</sup>. İrisinin, fare ve ratların serebellar purkinje hücrelerinden salındığı ve embriyonik kök hücrelerinin düzgün nöronal farklılaşması için gerekli olduğu bildirilmiştir<sup>211</sup>. Serebellumda üretilen irisinin, medulla ve spinal korddaki birçok aracı sinapslar vasıtasıyla adipositlere sinyal iletimine katılan bir sinir yolunun olduğu düşünülür<sup>211,218</sup>. Çeşitli metabolik bozukluklara çözüm olacağı düşünülen bu hormon nörodejenerasyonda oldukça etkili bir peptittir<sup>219</sup>. Nöron farklılaşmasında FNDC5 salınımı araştıran birçok çalışma mevcuttur<sup>220</sup>. Bu çalışmalarda sinir sisteminin oluşum ve gelişiminde FNDC5'in önemi üzerinde durulmuş olup FNDC5'in varlığının nöronların ve astrositlerin oluşumunda oldukça önemli bir yeri olduğu ifade edilmiştir<sup>219,220</sup>. Son dönemlerde irisinin insan beyinde salındığı tespit edilmiş olup irisinin öncüsü FNDC5'in yıkılmasının fare embriyonik kök hücrelerinin nöron farklılaşmasını geriletmediği gösterilmiştir. Ek olarak

bu çalışmada irisinin farmakolojik konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunu artırdığı sonucuna ulaşılmıştır<sup>221</sup>. İrisin doz bağımlı (50-100 nM) olarak hipokampal nörojenezi artırır<sup>211,221</sup>. Zhang ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada rekombinant irisin beyinde 3. ventriküle enjekte edildiğinde hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki nöronları aktive ettiği belirlenmiştir. Merkezi olarak irisin uygulanmasının kan basıncı ve kalp kontraktilesini artırdığı bildirilmiştir. Periferik irisin uygulamasının ise kan basıncını düşürdüğü ve kalp kontraktilesini ise etkilemediği görülmüştür<sup>222,223</sup>. Bu çalışmayla irisinin kardiyovasküler fonksiyonları koordine etmek için MSS'ni harekete geçirebileceği düşünülebilir<sup>222</sup>.

Adipozitlerden oluşan yağ doku bağ dokunun özel bir tipidir<sup>224</sup>. Beyaz ve kahverengi yağ doku olmak üzere iki tipi olan bu dokuların insanlarda farklı görevleri vardır. Fazla enerjinin depolandığı beyaz yağ doku vücutta bol miktarda bulunmaktadır. Enerji homeostazında önemli fonksiyonlara sahip endokrin bir organ olan beyaz yağ doku visseral ve subkutan beyaz yağ doku olmak üzere iki bölgede mevcuttur<sup>225</sup>. Gerçekleştirilen bir çalışmada ilk defa FNDC5'in beyaz yağ dokudan da (özellikle subkutan yağ doku) salındığı tespit edilmiştir. Bu sebeple FNDC5'in sadece bir miyokin olarak değil ayrıca bir adipokin olarak düşünülmesi gerekliliği ortaya konmuştur<sup>226</sup>. Termoregülasyondan sorumlu ve aynı zamanda enerjinin ısıya dönüşümünü sağlayan kahverengi yağ doku servikal, supraklavikular, axillar, paravertebral ve mediastinal abdominal bölgelerin üst kısımlarında mevcuttur. Soğuğa maruziyet, egzersiz veya hormonal etkiler ile beyaz yağ dokuda kahverengi adipozitler gelişir<sup>225</sup>. Egzersizin en iyi bilinen etkilerinden biri beyaz yağ dokuyu kahverengi yağ dokuya dönüştürerek kahverengi yağ dokuyu arttırmasıdır<sup>227</sup>. Kahverengi adipozitlerin sayı ve etkinlikleri vücut yağ birikimine direnme yeteneklerine bağlıdır. Rekombinant irisin uygulanmasıyla beyaz yağ doku depolarının hızlı bir şekilde kilo kaybı ile bağlantılı olan kahverengi yağ dokuya dönüşümü gerçekleşir. Sonuç olarak vücut ağırlığının azaldığı bildirilmiştir<sup>228</sup>. Hatta yüksek miktardaki kahverengi yağ dokusu düşük vücut ağırlığı ile orantılıdır<sup>225</sup>. Kahverengi yağ doku enerjinin yayılmasına neden olduğu için metabolizma ve obezite için ilgi çekicidir<sup>229</sup>.

### **2.5.5. İrisinin sinyal yolları**

İrisin biyolojik etkilerini çeşitli hücre içi sinyal yollarıyla göstermektedir (Şekil 2.11). Ana sinyal yolunun, nöral farklılaşmada, beyaz adipozitlerin kahverengileşmesinde ve ayrıca osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynayan mitogen-activated

protein kinases (MAPKs) sinyal yolları olduğu düşünülmektedir. İrisinin diğer temel işlevlerinin AMPK yolu (AMP-activated protein kinase), PI3K/AKT ve STAT3 gibi yollar aracılığıyla gerçekleştiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Terapötik amaçlarla irisin geliştirilmesi için etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılması oldukça önemlidir.

İrisinin nöral farklılaşma ve koruma sürecindeki hayati rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Fndc5 ekspresyonu, nöral farklılaşma sürecinde fare embriyonik kök hücrelerinin (mESCs) retinoik asit (RA) tedavisinden sonra yükseldiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca irisinin, ERK1/2 yolu aracılığıyla nöronal farklılaşmada hayati bir rol oynadığı belirtilmiştir.

İrisin, enerji metabolizmasını düzenleyen kritik rolünde, kilo kaybı ve gelişmiş glikoz homeostazı ile ilişkili beyaz yağ dokuyu kahverengi yağ dokuya dönüştürerek faydalı etkiler gösterir. Bu önemli fizyolojik düzenleme sayesinde irisin, diyabet ve obezitede büyük terapötik potansiyel gösterir. İrisin p38 ve ERK sinyali yoluyla beyaz yağ dokunun kahverengileşmesine neden olur.

İrisin, osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmayı p38 ve ERK sinyal yolları aracılığıyla tetikler<sup>230</sup>. Kim ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da irisinin,  $\alpha$  integrin reseptörleri aracılığıyla kemik ve yağ üzerindeki etkilere aracılık ettiği gözlenmiştir<sup>231</sup>.

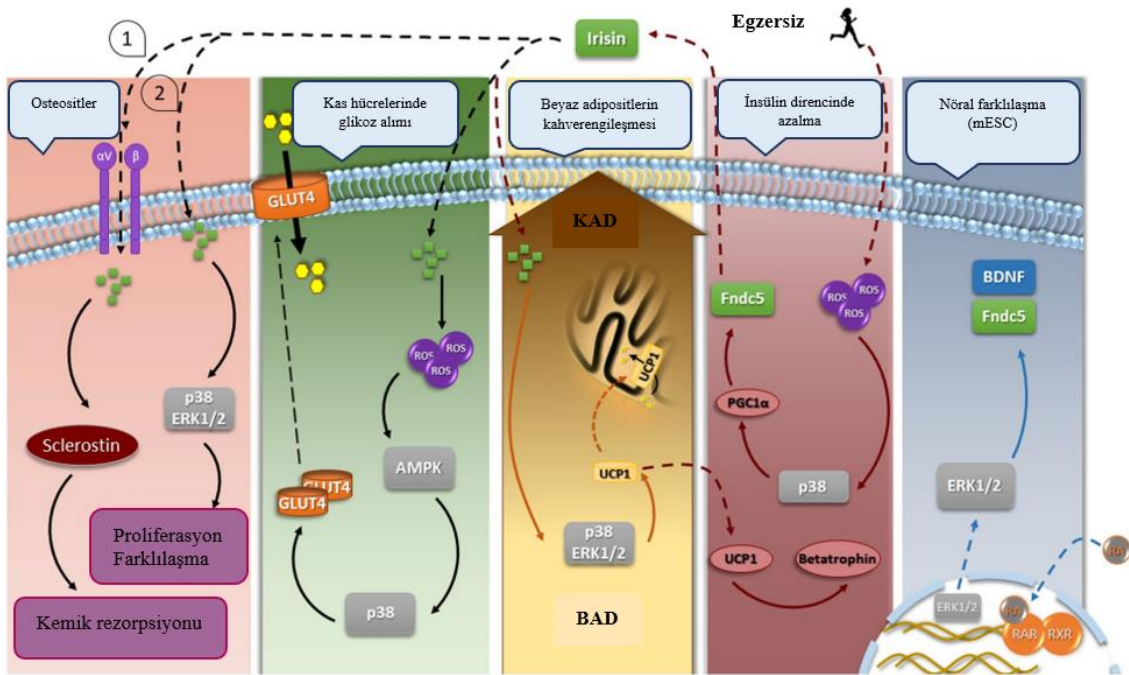
Endotel hücrelerinin bütünlüğü kritik öneme sahiptir, çünkü disfonksiyonları kronik metabolik hastalık gibi çeşitli vasküler hastalıklardan sorumludur. Fndc5, ERK1/2 MAPK yolu aracılığıyla endotel hücre proliferasyonunu düzenler.

P38 MAPK ve ERK yolları aracılığıyla Fndc5'in glikoz alımı ve homeostazinin düzenlenmesinde rol oynadığı gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada irisinin, ROS aracılı AMPK aktivasyonu ile aktive edilen p38 sinyali yoluyla kas hücrelerinde glikoz alımını uyardığını göstermiştir. İrisin sadece glikoz alımını artırmakla kalmaz, aynı zamanda yağ dokusu, kas, karaciğer ve pankreas üzerindeki doğrudan etkilerle ve bazen de diğer hormonlarla sinerjik etkiler yoluyla dolaylı etkilerle glikoz homeostazında önemli bir rol oynar. Ayrıca Fndc5, AMPK yolu aracılığıyla inflamasyonu ve insülin direncini azaltır<sup>230</sup>.

İrisin, cAMP / PKA (protein kinase A) / CREB (cAMP response element-binding protein) yolağının uyarılması yoluyla nöron koruyucu bir role sahiptir. FNDC5 / irisinin

öğrenme ve hafızadaki rolü, hipokampusta beyinden türetilen nörotrofik faktörün (BDNF) ekspresyonu aracılığıyla gerçekleşir. Bu bulgu, Alzheimer hastalığı gibi beyin bozukluklarının önlenmesinde irisin potansiyel rolünün önemini göstermektedir. Son zamanlarda antidepresan tedavisinin terapötik etkisiyle ilgili olarak ilgi gören BDNF, nöronların hayatta kalmasını ve büyümesini düzenleyen nörotrofin büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. Çeşitli çalışmalar, fiziksel egzersizin PGC-1 $\alpha$  aktivasyonu ve FNDC-5 ekspresyon modülasyonu yoluyla hipokampustaki BDNF seviyelerini arttırdığını göstermiştir<sup>230</sup>.

Yapılan çalışmalarla irisin öncüsünün yok edilmesinin farelerde embriyonik kök hücrelerin nöral farklılaşmasını baskıladığı bildirilmiştir. Irisin, Akt/ERK1/2 sinyal yoluyla oksidatif stresin neden olduğu nöronal hasarı inhibe eder<sup>21</sup>. Farmakolojik konsantrasyonlarda irisin STAT3 sinyal yoluyla H19-7 HN hücrelerinde hücre proliferasyonunu artırdığı tespit edilmiştir<sup>221</sup>.



**Şekil 2. 11.** Sinyal yolları aracılığıyla Fndc5/İrisin'in aracılık ettiği temel fizyolojik aktivitelerin şematik gösterimi<sup>230</sup>

İrisin, antimetastatik etkilerini akciğer kanseri dokusunda PI3K / AKT yolu aracılığıyla gösterir. AMPK'nin aktivasyonu yoluyla da pankreas kanseri hücre büyümesini baskıladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>230</sup>.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları

Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (DÜHADYEK) onayı alınan (2020.11.04) çalışmamızda 2-3 aylık, ortalama  $240\pm 30$  gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar ( $n=49$ ) kullanılmıştır (Resim 3.1). Sıçanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Besin ve su alımları serbest bırakılan sıçanlar bu merkezde  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  oda ısısında,  $60\pm 5\%$  nem ve 12 aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulmuştur.



**Resim 3. 1.** Wistar cinsi sıçan

#### 3.2. Deney Grupları, Kimyasal Maddeler ve Dozları

Çalışmaya alınan sıçanlar rastgele (randomize) seçilerek; bir grup sham, kontrol grubu (penisilin), irisin grubu, nöbet öncesi ve nöbet esnasında  $10\text{ nM}$  ve  $100\text{ nM}$ 'lık irisin grupları olmak üzere 7 farklı gruba ayrılmıştır. Bu gruplar ve verilen maddeler aşağıdaki Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3. 1.** İrisin uygulanan gruplar

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Yolu	Hayvan Sayısı
1	Sham Grubu	-	-	-	7
2	Kontrol Grubu (Penisilin)	Salin	1 ml/kg	İntraperitoneal	7
3	İrisin Grubu	İrisin	100 nM	İntraperitoneal	7
4	Nöbet öncesi 10 nM İrisin + Penisilin Grubu	İrisin	10 nM	İntraperitoneal	7
5	Nöbet öncesi 100 nM İrisin + Penisilin Grubu	İrisin	100 nM	İntraperitoneal	7
6	Nöbet esnasında 10 nM İrisin + Penisilin Grubu	İrisin	10 nM	İntraperitoneal	7
7	Nöbet esnasında 100 nM İrisin + Penisilin Grubu	İrisin	100 nM	İntraperitoneal	7

Çalışmada kullanılan recombinant irisin ticari olarak Phoenix Pharmaceuticals Inc.'dan (Katalog No: 067-29A) temin edildi. İrisin salin'de çözdürüldü. Deneysel çalışmada kullanılmak üzere iki farklı konsantrasyonda (düşük doz, 10 nM ve yüksek doz, 100 nM) hazırlandı. Hazırlanan bu irisin konsantrasyonları uygulama zamanına kadar -20 °C muhafaza edildi. Çalışmada, irisin 10 ve 100 nM dozlarda i.p. (İntraperitoneal) olarak uygulandı. Nöbet öncesi penisilin grubuna penisilin verilmeden 30 dakika önce, nöbet esnasındaki penisilin grubunda ise intrakortikal penisilin enjekte edildikten sonra nöbet oluşumunu takiben irisin uygulaması yapıldı. Anestezik olarak 1.25 gr/kg dozda üretan kullanıldı.

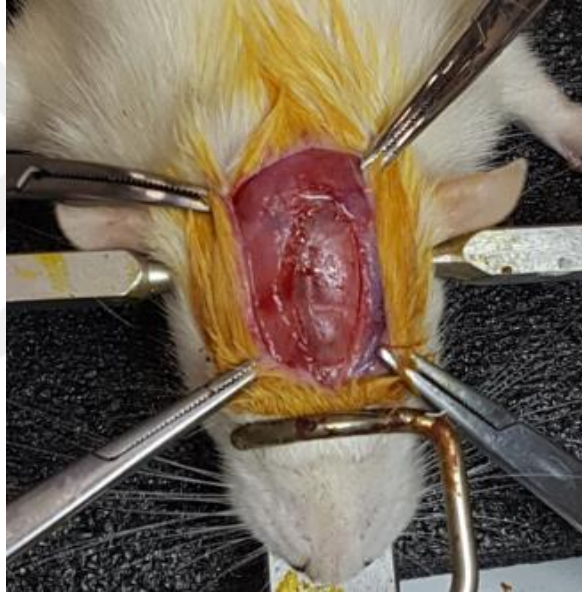
Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş., İstanbul, Türkiye) 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı ve tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

### 3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü

#### 3.3.1. Cerrahi prosedür ve epileptiform aktivitenin oluşturulması

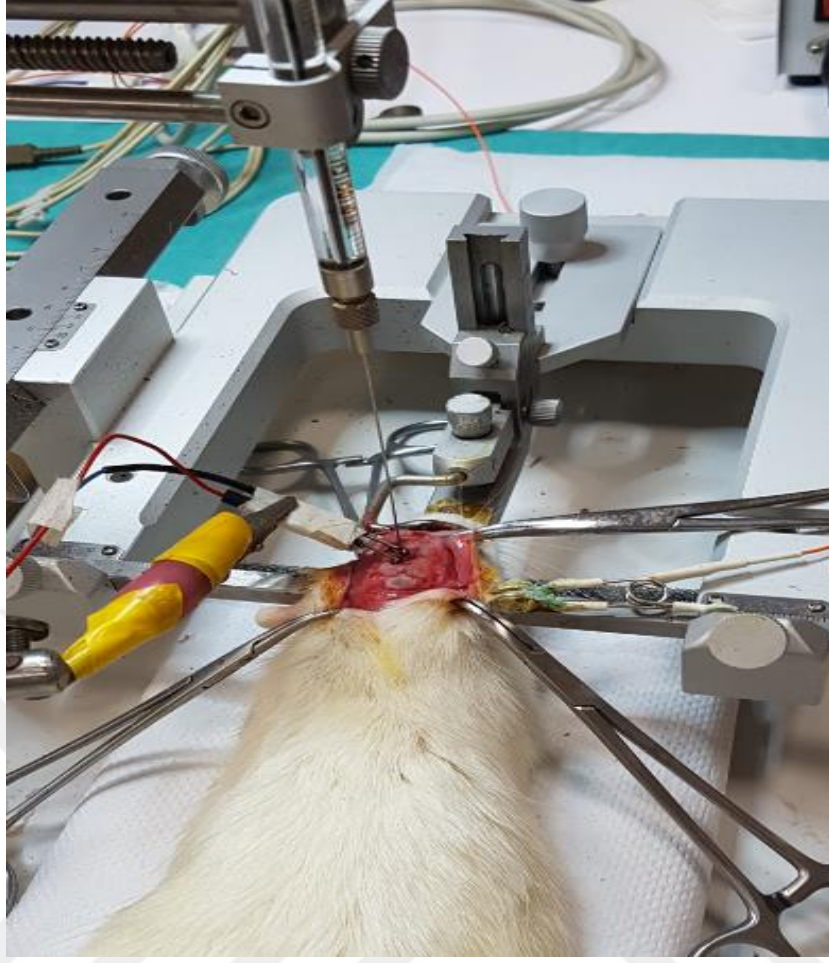
Gruplarda yer alan her bir sıçan deneyden hemen önce intraperitoneal olarak uygulanan üretan (1.25 gr/kg) ile anestezide alındı. Sıçanların parmak kısırtma yanıtları ve fizyolojik yanıtın takip edilmesi sonunda anestezide altına girdikleri saptandı, spontan hareketleri kaybolan sıçanlar yüzüstü yatırıldıktan sonra stereotaksik çerçeveye tespit edildi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD). Başlarının üst kısmından kulak

arkasına kadar tıraş edildikten sonra bu bölge üzerine %10 povidon iyodin sürülerek dezenfekte edildi ardından kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistüri ile ensize edilerek yanlara doğru açıldı ve kemik yapıya ulaşıldı. Kemik yapı üzerinde bulunan yumuşak doku dikkatli bir şekilde sıyrıldı ve Bregma hattının net olarak görülmesi sağlandı (Resim 3.2). Ardından sol serebral korteks üzerindeki kemik doku tur motoruyla (FST Rechargeable Microdrill, KF Technology, Roma, İtalya) dairesel hareketler yapıp inceltilerek dikkatli bir şekilde kaldırıldı. Kemiğin inceltilerek kaldırılması işlemi esnasında bölgedeki ısı artışının önüne geçebilmek için bu bölgeye belirli aralıklarla spanç yardımıyla serum fizyolojik tampon uygulandı. Mevcut olan küçük kanama odakları elektrokoter aracılığıyla koterize edilerek kanama önlendi.



**Resim 3. 2.** Kemik yapı üzerindeki tendon ve fasyaların uzaklaştırılmasının ardından alınan görüntü

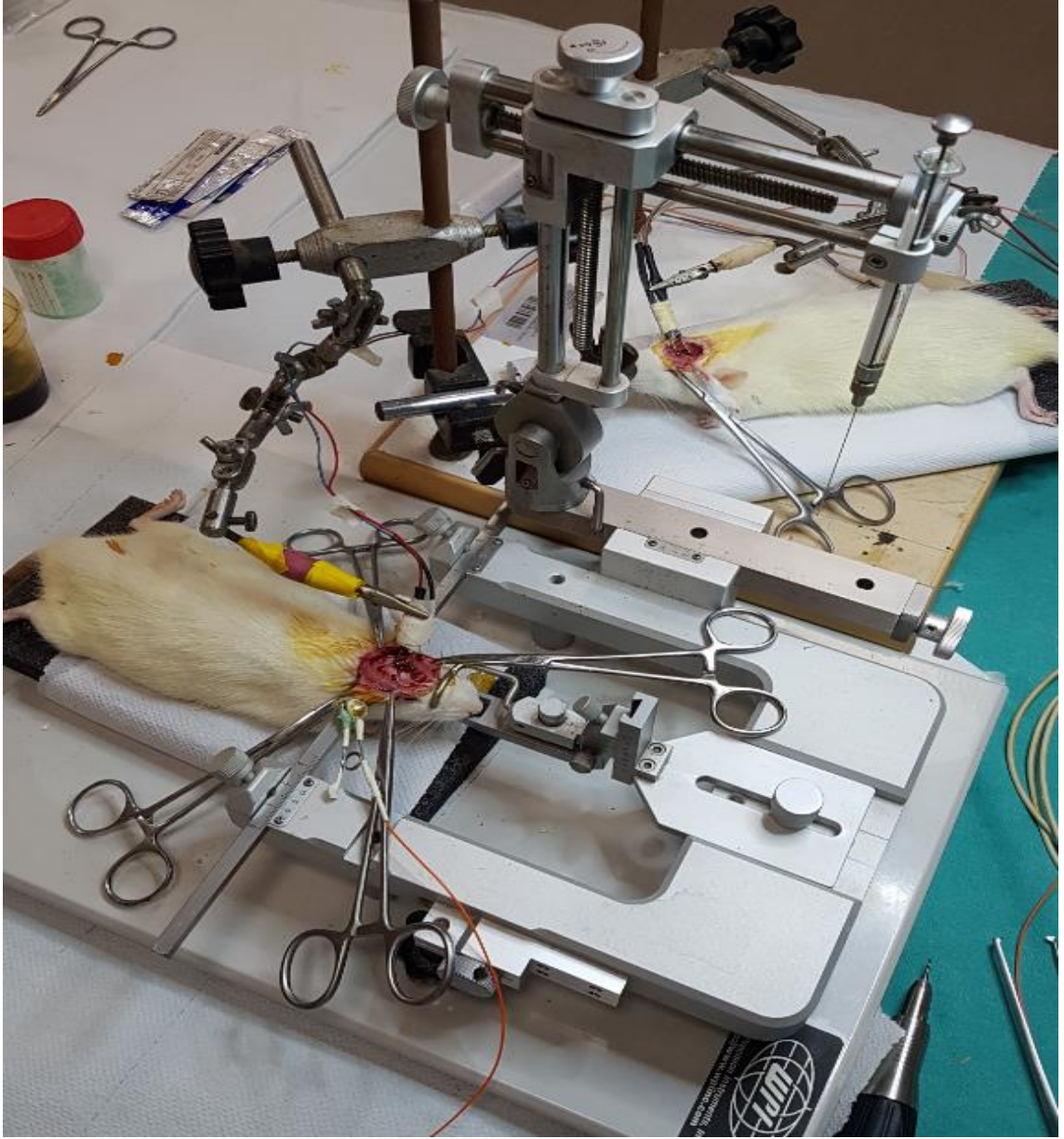
Bregma hattının 1.5-2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm derinliğe hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/2 µl penisilin G potasyum intrakortikal (i.c.) olarak verilerek epileptiform aktivite oluşturuldu (Resim 3.3).



**Resim 3. 3.** Hamilton mikroenjektörü ile intrakortikal enjeksiyon uygulaması

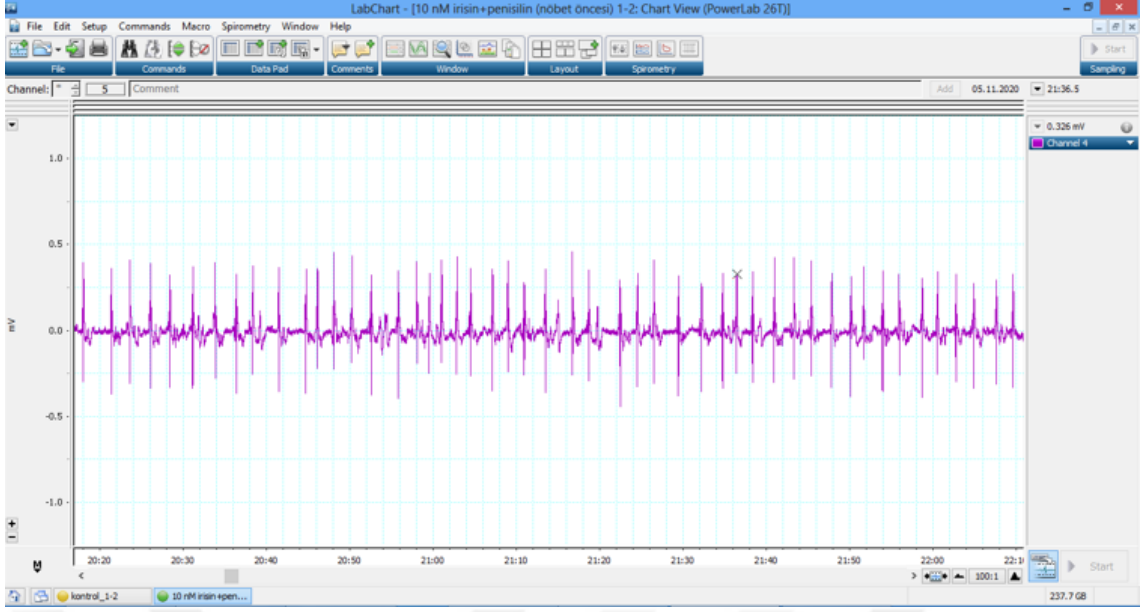
### **3.3.2. Elektrofizyolojik kayıtlar**

İki adet Ag-AgCl top elektrot sol hemisfer üzerinde Bregma hattının lateralinde açılmış olan somatomotor korteks alanına yerleştirildi. Referans elektrot ise sıçanların sağ kulağına sabitlendi. Kayıt koordinatları; birinci elektrot, bregma hattının 1 mm önüne ve sagital sütünün 2 mm lateraline, ikinci elektrot ise bregma hattının 5 mm posteriyoruna ve sagital sütünün 2 mm lateraline yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten hemen sonra ise PowerLab/8SP veri toplama kayıt sistemi ile ECoG kayıtları alındı (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd. Castle Hill, NSW, Avustralya) (Resim 3.4).

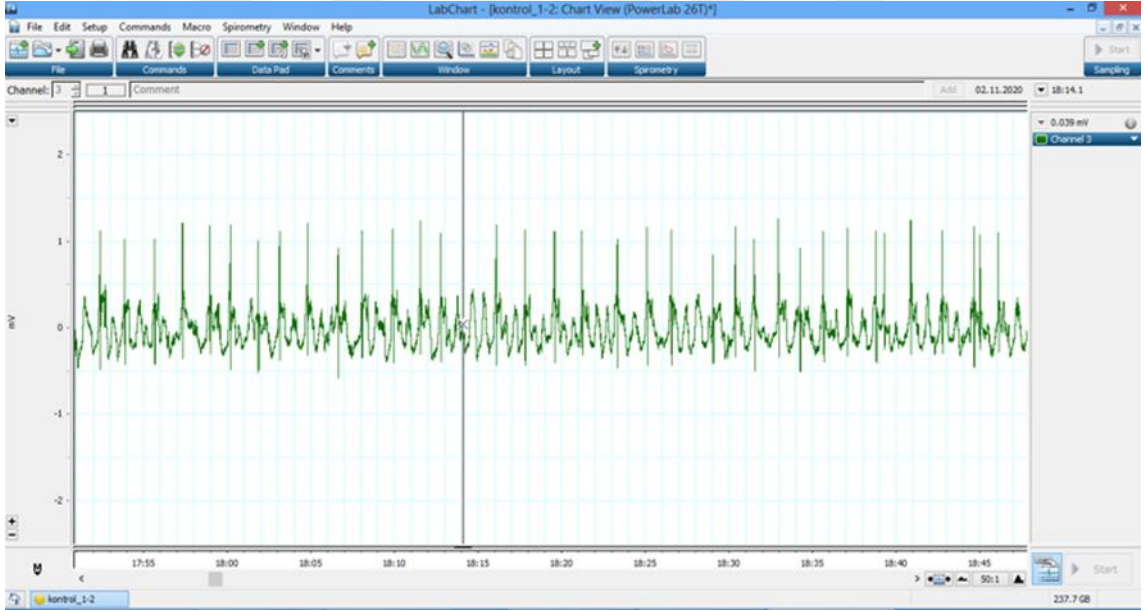


**Resim 3. 4.** Kayıt alınabilmesi için elektrotların belirli koordinatlara göre yerleşimi.

Gruplara maddeler enjekte edilmeden önce beş dakikalık bazal aktivite kaydı alındı. Bazal aktivite kaydından sonra nöbet öncesi penisilin grubuna irisin ve kontrol (penisilin) grubuna salin intraperitoneal verilerek 30 dakika boyunca ECoG kaydı alındı. Bu 30 dakikalık ECoG kaydından sonra intrakortikal penisilin enjekte edildi ve 120 dakika boyunca kayıt alındı (Şekil 3.1, Şekil 3.2).



**Şekil 3. 1.** ECoG kayıtlarının eldesinde kullanılan yazılım (LabChart v.8 Pro, AD Instruments) ve kayıt anından (nöbet öncesi 10 nM irisin grubu) bir görüntü.



**Şekil 3. 2.** ECoG kayıtlarının eldesinde kullanılan yazılım (LabChart v.8 Pro, AD Instruments) ve kayıt anından (kontrol grubu) bir görüntü.

Nöbet esnasındaki penisilin grubunda ise beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra intrakortikal penisilin enjekte edildi, nöbet oluşumunu takiben irisin intraperitoneal

olarak verildi ve 120 dakika boyunca ECoG kaydı alındı. Sadece irisin grubunda da beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra 100 nM irisin enjekte edildi ve 120 dakika ECoG kaydı alındı.

Elektrotlardan alınan sinyaller 0,1-50 Hz band-pass ile filtrelenerek bir yükseltici aracılığıyla kaydedildi (BioAmp, AD Instruments, Avustralya). Bunlar 1024 Hz örnekleme hızında sayısallaştırıldı. Epileptiform aktivite ilk başlama zamanı, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genliği değerlendirildi. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.8 yazılım programı yardımıyla yapıldı. Bipolar diken ve diken-dalga kompleksleri şeklinde gerçekleşen epileptiform aktivite incelendi ve her bir hayvan için ECoG kaydının 5'er dakikalık zaman dilimlerindeki diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları ölçülerek veri olarak kullanıldı.

### **3.4. İstatiksel Analiz**

Hayvanlardan alınmış olan kayıtlardan ilk epileptiform aktivite başlama latensi, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği bilgisayar yazılımı (Lab Chart 8, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları beşer dakikalık periyotlarla ayrıldıktan sonra analiz edildi. Latens ve her bir periyottaki diken-dalga sıklığı ve diken-dalga genliği ölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile incelendi ve farklı gruplar post hoc Dunn testi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre p değeri 0,05'in altında ( $p < 0.05$ ) olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

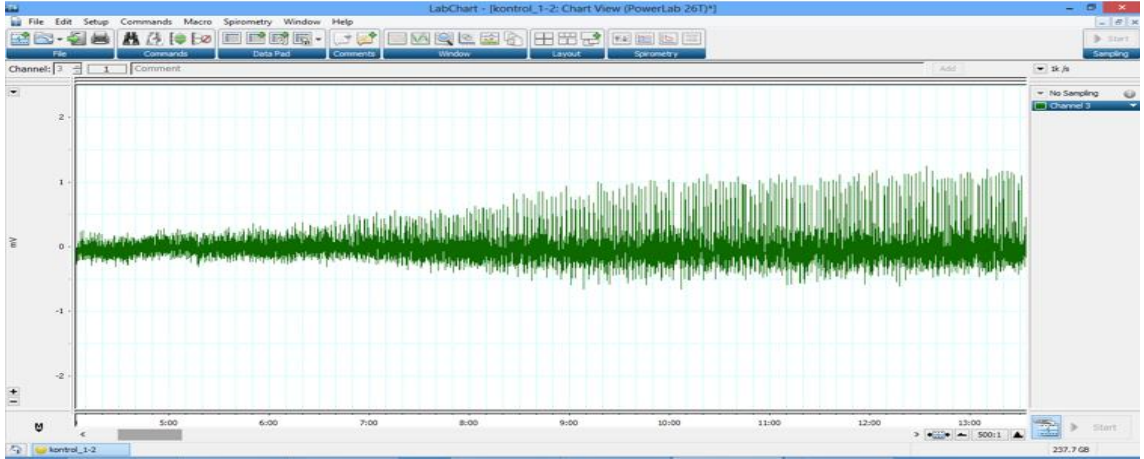
### 4.1. Elektrokortikografik Bulgular

#### 4.1.1. Sham gruplarında ve penisilin ile uyarılmayan ratlarda irisin uygulamalarının etkisi

Çalışmada kullanılan irisin en az 7 hayvan üzerinde denenerek, devam etmekte olan beyin bazal aktiviteleri üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Buna göre, çalışmada kullanılmış olan irisinin bazal aktivite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirlendi. Sham gruplarının EEG kayıtlarında da herhangi bir epileptik aktivite izlenmedi.

#### 4.1.2. Penisilin ile uyarılan ratlarda epileptiform aktivitenin incelenmesi

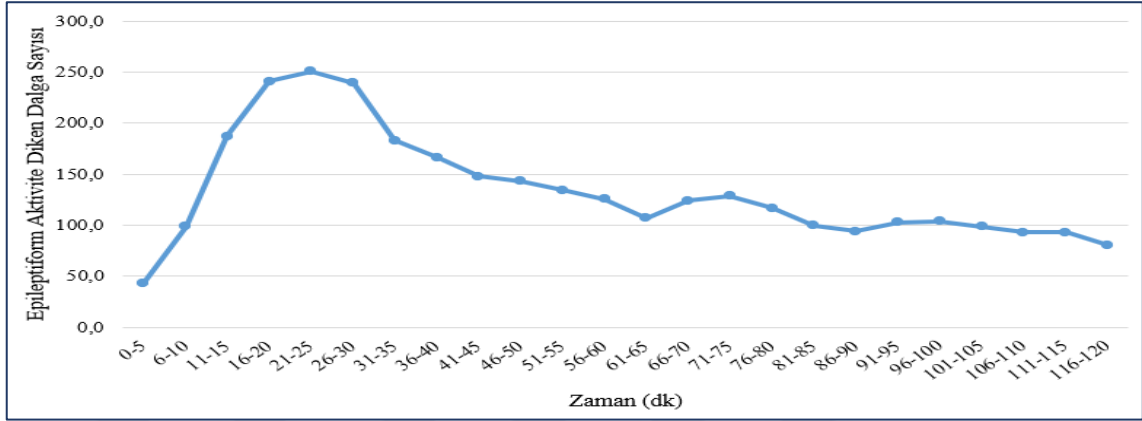
Kontrol grubunda penisilin (500 IU/ 2 µl) intrakortikal (Bregma hattının 1.5-2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm derinliğe) olarak enjekte edilmesinden 3-10 dakika sonra gittikçe sıklaşan diken dalga aktivitesi görülmeye başladı (Şekil 4.1). Bu epileptiform aktivite 4-7 saat devam etti.



**Şekil 4. 1.** İntrakortikal penisilin enjeksiyonu sonrası başlayan epileptiform aktivite kaydı

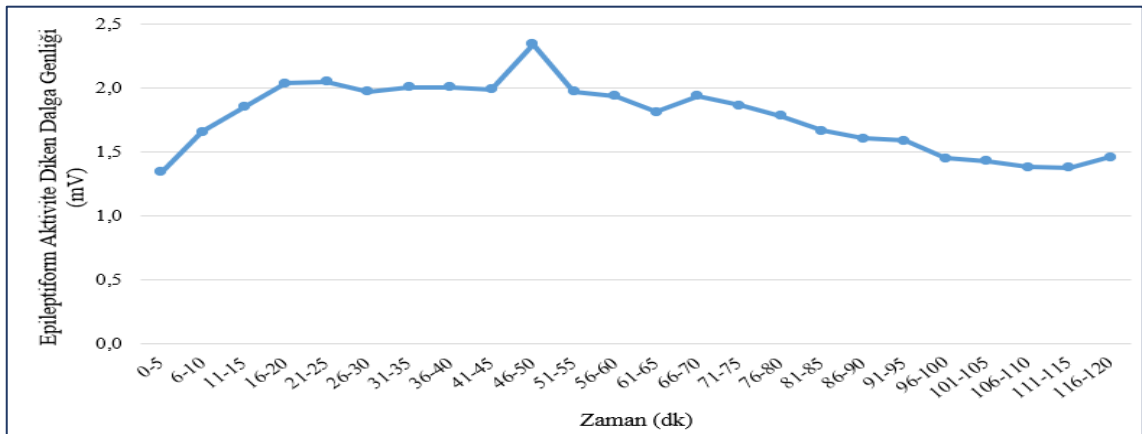
Kontrol grubunda penisilin enjeksiyonu sonrası 0-5 dakikalar arası alınan epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalamaları 43,3 olarak bulundu ve 11-15. dakikalar arası

diken dalga sayısı belirgin bir şekilde yükselmeye başladı. Ortalama diken dalga sayısının maksimum değere ulaştığı periyotun 251 diken dalga sayısı ile 21-25. dakikalar olduğu gözlemlendi. Son periyot olan 116-120. dakikalar arasında ise diken dalga sayısını 80.5'e kadar gerilediği gözlemlendi (Şekil 4.2).



**Şekil 4. 2.** Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri.

Kontrol grubunda penisilin enjeksiyonu sonrası 0-5 dakikalar arası alınan epileptiform aktivite diken dalga genliği 1.34 mV olarak bulundu. Ortalama diken dalga genliğinin maksimum değere ulaştığı periyotun 2.34 mV diken dalga genliğiyle 46-50. dakikalar olduğu gözlemlendi. Ek olarak 66-70. dakikalar itibariyle alınan kayıtlardan elde edilen genlik değerlerinin azalma eğiliminde olduğu belirlendi. Son periyot olan 116-120. dakikalar arasında ise diken dalga genliğini 1.45 mV olarak bulundu (Şekil 4.3).



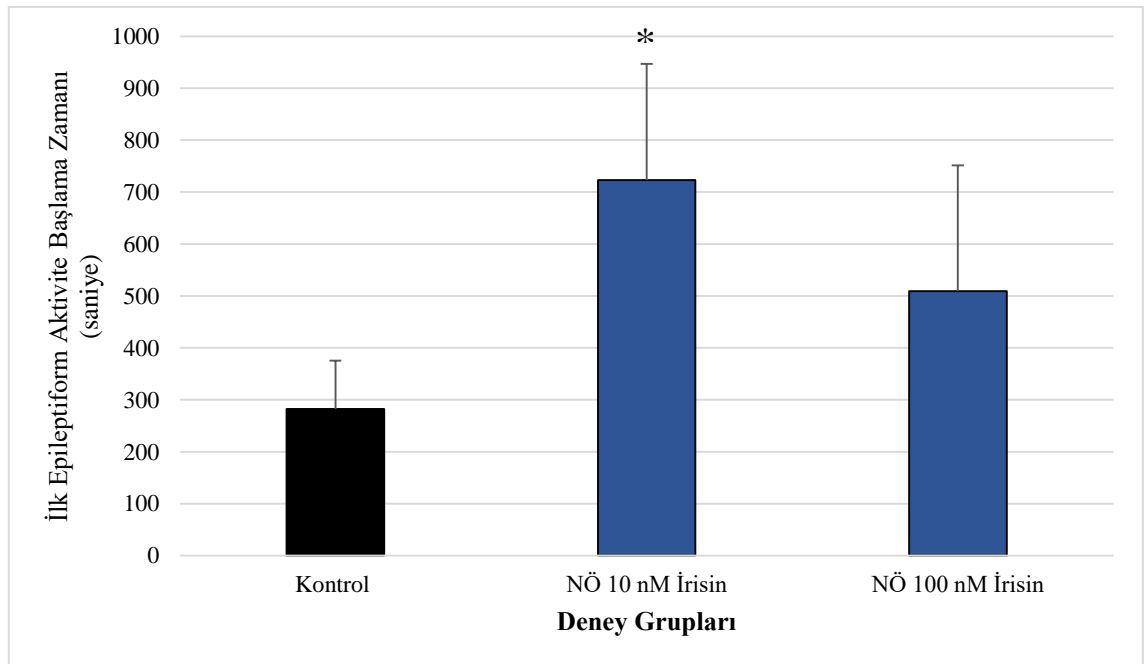
**Şekil 4. 3.** Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga genliği (mV) değerleri.

#### 4.1.3. İrisinin ilk epileptiform aktivitenin başlangıç zamanı üzerindeki etkisi

Penisilin enjeksiyonuyla ilk epileptik aktivitenin oluştuğu zamanı ifade eden epilepsi latensi bakımından gruplar karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P=0,005$ ). İrisin grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doz bağımlı olarak ilk epileptiform aktivite başlama zamanı ortalamalarının uzadığı gözlemlendi. Buna ek olarak grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P=0,013$ ) (Tablo 4.1, Şekil 4.4).

**Tablo 4. 1.** Kontrol ve İrisin gruplarında ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı açısından karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maximum	P
Kontrol	7	282,57	92,83	156	407	
10 nM İrisin	7	722,86	224,17	359	960	<b>0,005<sup>a</sup></b>
100 nM İrisin	7	509,29	241,80	280	954	



#### **Şekil 4. 4.** Kontrol ve irisin gruplarında ilk epileptiform aktivite başlama latensi

(\*Kontrol grubuna göre anlamlı,  $P<0,05$ )

#### **4.1.4. İrisin uygulamalarının epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi**

Deneylerde kullanılan tüm hayvanlardan öncelikle beş dakikalık bazal aktivite kaydı alındı. Maddeler enjekte edilmeden önce alınan bu bazal aktivite kayıtlarında spontan epileptiform aktivite oluşmadığı görüldü. Bazal aktivite kaydının hemen devamında penisilin uygulanmaksızın enjekte edilen irisin uygulamaları (0. dakika) sonrasında alınan 30 dakikalık ECoG kayıtlarında da herhangi bir epileptiform aktivite oluşumu gözlenmedi. Penisilin enjeksiyonu (30. dakika) sonrasında farklı zamanlarda (5'er dakikalık periyotlar) alınan ECoG kayıtlarında birçok diken dalga frekans değerleri elde edildi. Farklı zamanlarda ECoG kayıtlarında elde edilen ortalama diken dalga frekans değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel değerler, kontrol ve irisin gruplarının karşılaştırılmasıyla ulaşılan değerler tablolar şeklinde sonraki bölümlerde sunulmuştur. Tablolar detaylı incelendiğinde, penisilin enjeksiyonu sonrası 0-120 dakikalarda (6-10. ve 81-85. dakikalar hariç) tüm gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0,05$ ). Ek olarak 6-10. ve 81-85. dakikalarda tüm grupların diken dalga sayısı ortalamaları kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

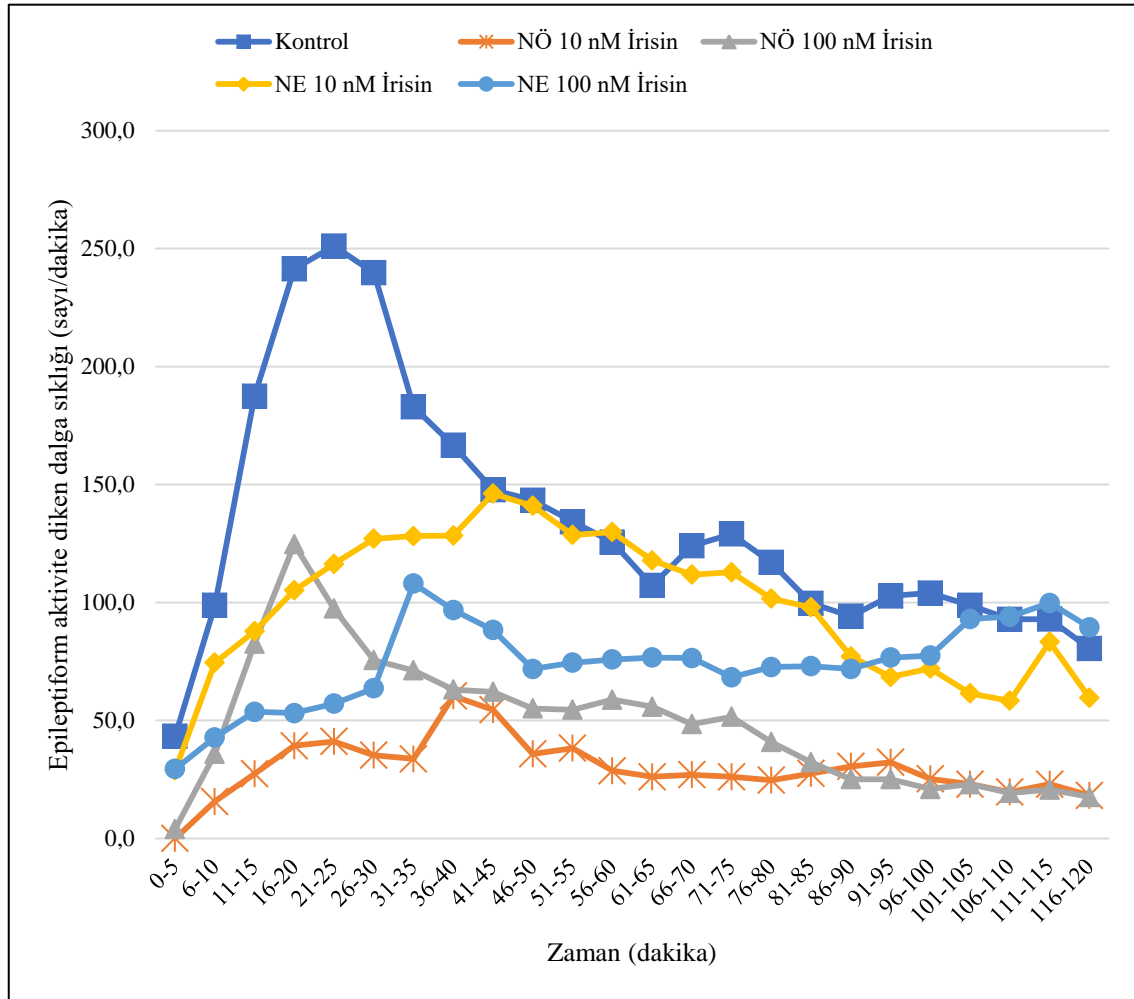
Nöbet öncesi 10 nM irisin uygulanan gruplardan alınan veriler incelendiğinde; 6-10, 81-85, 91-95 ve 96-100. dakikalar hariç olmak üzere her 5'er dakikalık periyotta diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ( $P<0,05$ ). Ek olarak 6-10, 81-85, 91-95 ve 96-100. dakikalarda nöbet öncesi 10 nM irisin uygulanan grupların diken dalga sayısı ortalamaları kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Nöbet öncesi 100 nM irisin uygulanan gruplardan alınan veriler incelendiğinde 120. dakikaya kadar geçen her 5'er dakikalık periyotta diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre daha az olduğu belirlenmiş olup 26-30, 36-45 ve 86-120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P<0,05$ ).

Nöbet esnasında 10 nM irisin uygulanan gruplardan alınan veriler incelendiğinde 120. dakikaya kadar geçen her 5'er dakikalık periyotta diken dalga sayısı (56-65. dakikalar

hariç) ortalamalarının kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Nöbet esnasında 100 nM irisin uygulanan gruplardan alınan veriler incelendiğinde 105. dakikaya kadar her 5'er dakikalık periyotta diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ve 16-30. dakikalar dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P<0,05$ ) (Şekil 4.5).



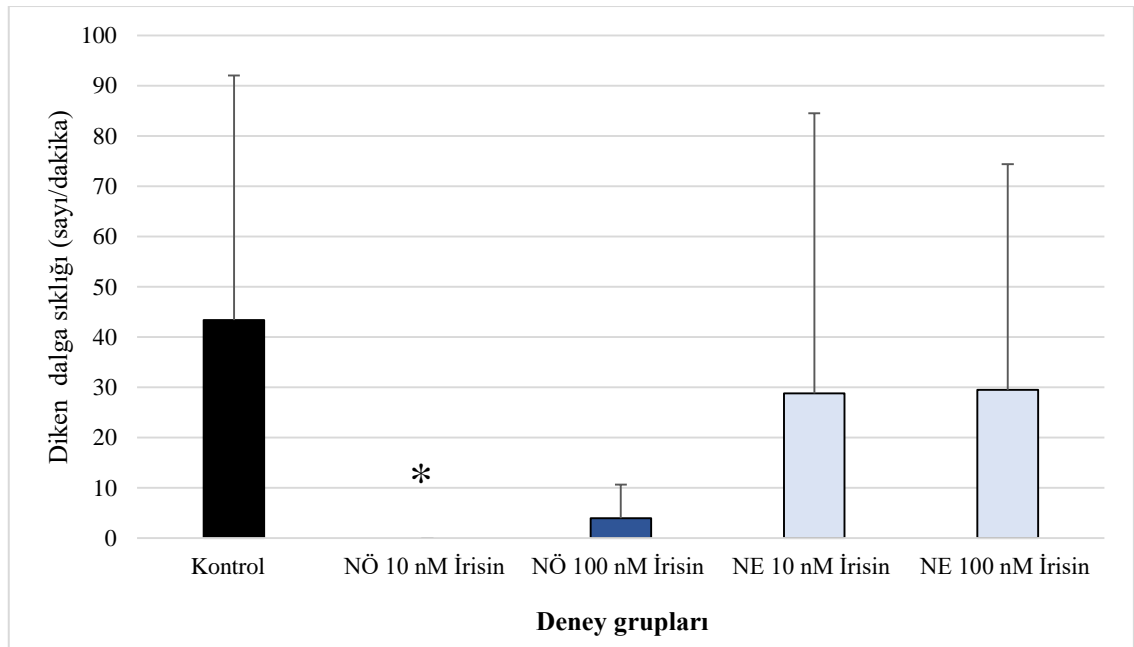
Şekil 4. 5. Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga sıklığı (sayı/dakika) ortalama değerleri.

#### 4.1.4.1. İrisinin 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 0-5. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi (P=0,011). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (P=0,011) (Tablo 4.2, Şekil 4.6).

**Tablo 4. 2.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
0-5	Kontrol	7	43,36	48,65	0	122	0,011 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,00	0,00	0	0	
	NÖ 100 nM İrisin	7	4,00	6,66	0	16	
	NE 10 nM İrisin	7	28,83	55,70	0	153	
	NE 100 nM İrisin	7	29,50	44,87	0	119	



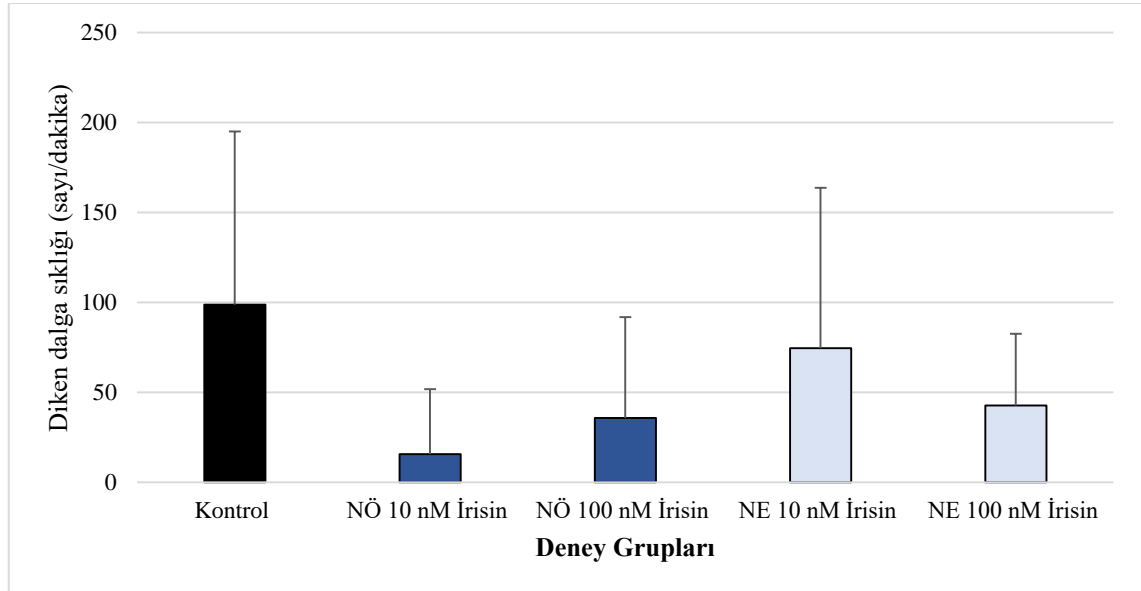
**Şekil 4. 6.** Tüm grupların 0-5 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0,05).

#### 4.1.4.2. İrisinin 6-10. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 6-10. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P=0,065$ ) (Tablo 4.3, Şekil 4.7.)

**Tablo 4. 3.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 6-10. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
6-10	Kontrol	7	98,79	96,20	12	256	0,065
	NÖ 10 nM İrisin	7	15,71	36,17	0	97	
	NÖ 100 nM İrisin	7	35,86	56,01	0	157	
	NE 10 nM İrisin	7	74,50	89,16	2	250	
	NE 100 nM İrisin	7	42,83	39,69	0	102	



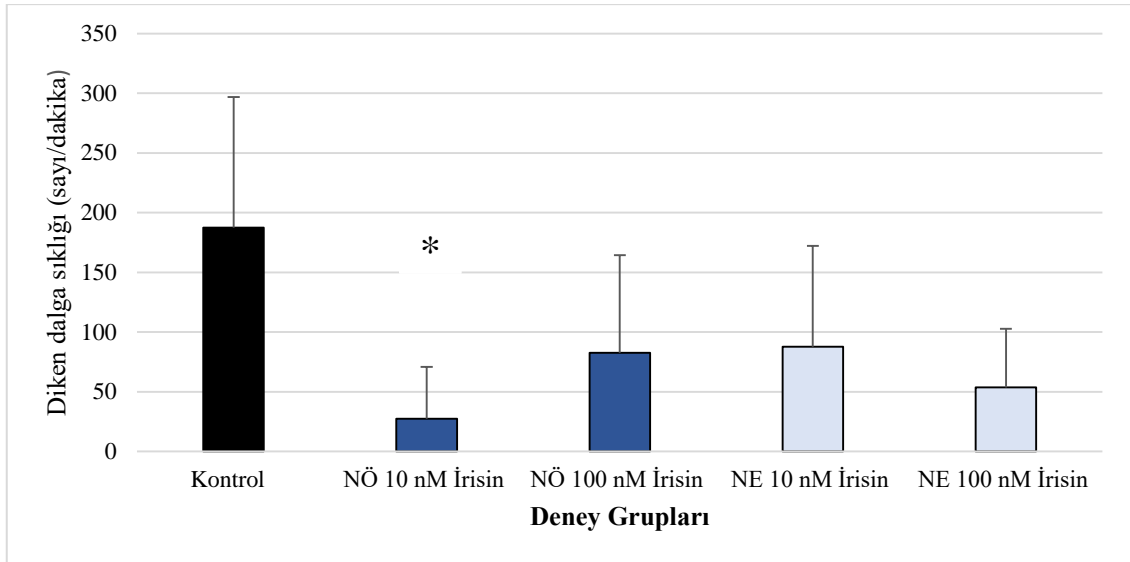
**Şekil 4. 7.** Tüm grupların 6-10 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#### **4.1.4.3. İrisinin 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi**

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 11-15. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi (P=0,016). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (P=0,006) (Tablo 4.4, Şekil 4.8).

**Tablo 4. 4.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
11-15	Kontrol	7	187,43	109,49	70	365	0,016 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	27,43	43,43	0	118	
	NÖ 100 nM İrisin	7	82,57	81,92	0	197	
	NE 10 nM İrisin	7	87,83	84,44	7	220	
	NE 100 nM İrisin	7	53,67	49,23	8	152	



**Şekil 4. 8.** Tüm grupların 11-15 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

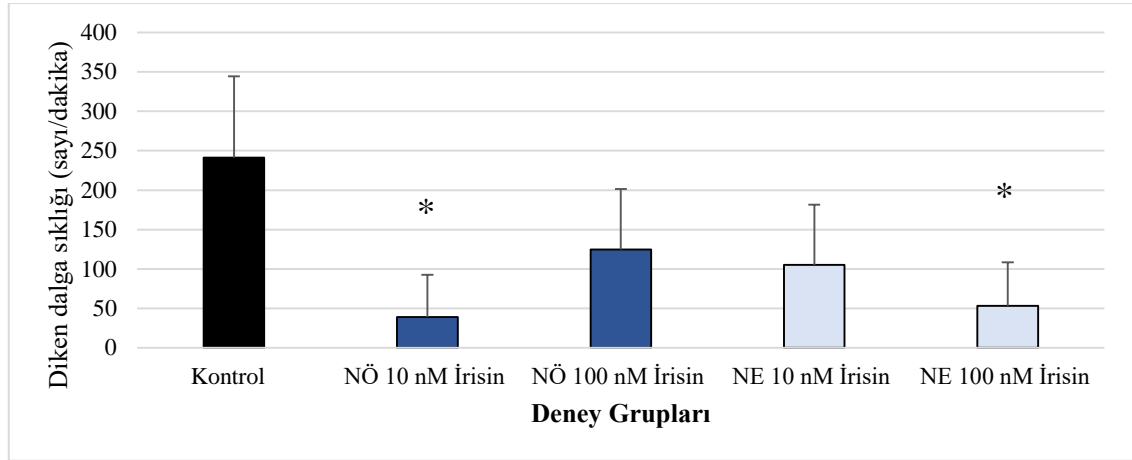
#### 4.1.4.4. İrisinin 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 16-20. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,004$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,003$ ) ve nöbet esnasında 100 nM irisin ( $P=0,047$ ) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.5, Şekil 4.9).

**Tablo 4. 5.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
	Kontrol	7	241,36	103,11	127	383	
	NÖ 10 nM İrisin	7	39,29	53,37	1	135	

16-20	NÖ 100 nM İrisin	7	124,71	76,74	8	229	0,004 <sup>a</sup>
	NE 10 nM İrisin	7	105,17	76,41	12	206	
	NE 100 nM İrisin	7	53,17	55,40	12	175	



**Şekil 4. 9.** Tüm grupların 16-20 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

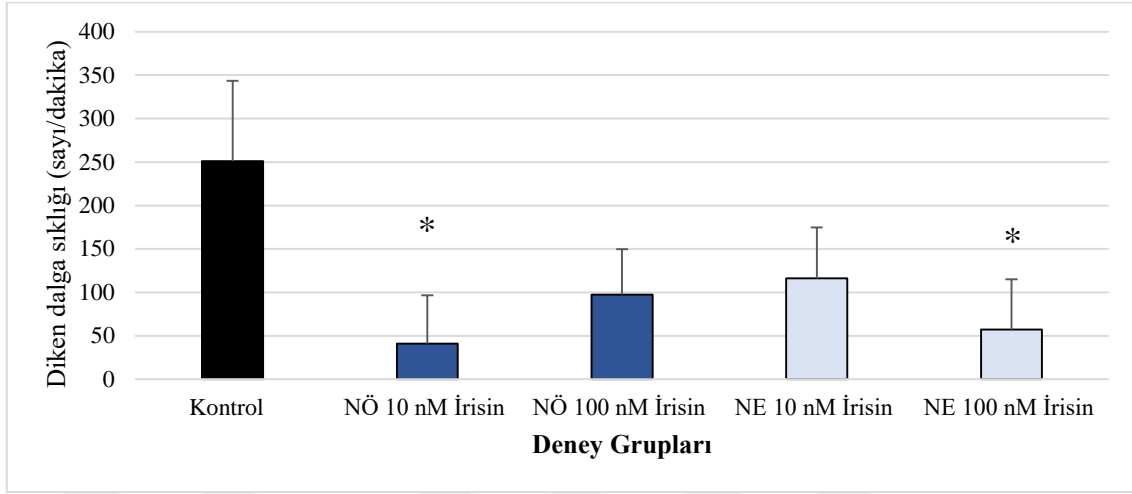
#### 4.1.4.5. İrisinin 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 21-25. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,002$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,002$ ) ve nöbet esnasında 100 nM irisin ( $P=0,012$ ) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.6, Şekil 4.10).

**Tablo 4. 6.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
	Kontrol	7	251,07	92,38	128	363	

21-25	NÖ 10 nM İrisin	7	41,14	55,37	0	129	0,002 <sup>a</sup>
	NÖ 100 nM İrisin	7	97,43	52,30	0	162	
	NE 10 nM İrisin	7	116,33	58,47	33	198	
	NE 100 nM İrisin	7	57,17	57,91	2	173	



**Şekil 4. 10.** Tüm grupların 21-25 dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

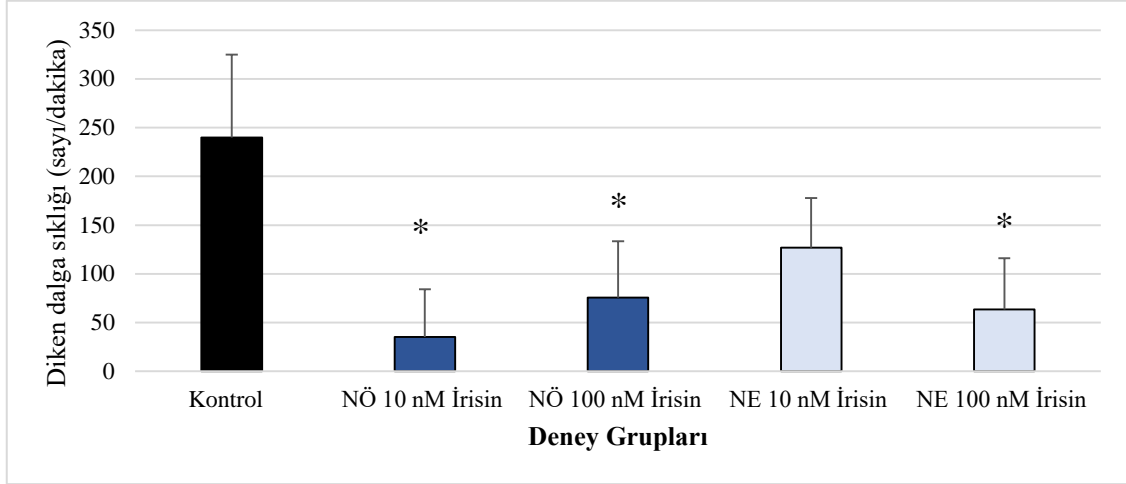
#### 4.1.4.6. İrisinin 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 26-30. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,001$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,001$ ), 100 nM irisin ( $P=0,028$ ) ve nöbet esnasında 100 nM irisin ( $P=0,015$ ) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.7, Şekil 4.11).

**Tablo 4. 7.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
-------------------------	---------	---	----------	----	---------	----------	---

<b>26-30</b>	<b>Kontrol</b>	7	239,71	85,26	119	353	<b>0,001<sup>a</sup></b>
	<b>NÖ 10 nM İrisin</b>	7	35,29	49,07	0	117	
	<b>NÖ 100 nM İrisin</b>	7	75,57	57,89	0	150	
	<b>NE 10 nM İrisin</b>	7	127,00	50,67	46	197	
	<b>NE 100 nM İrisin</b>	7	63,67	52,55	1	151	



**Şekil 4. 11.** Tüm grupların 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P < 0,05$ ).

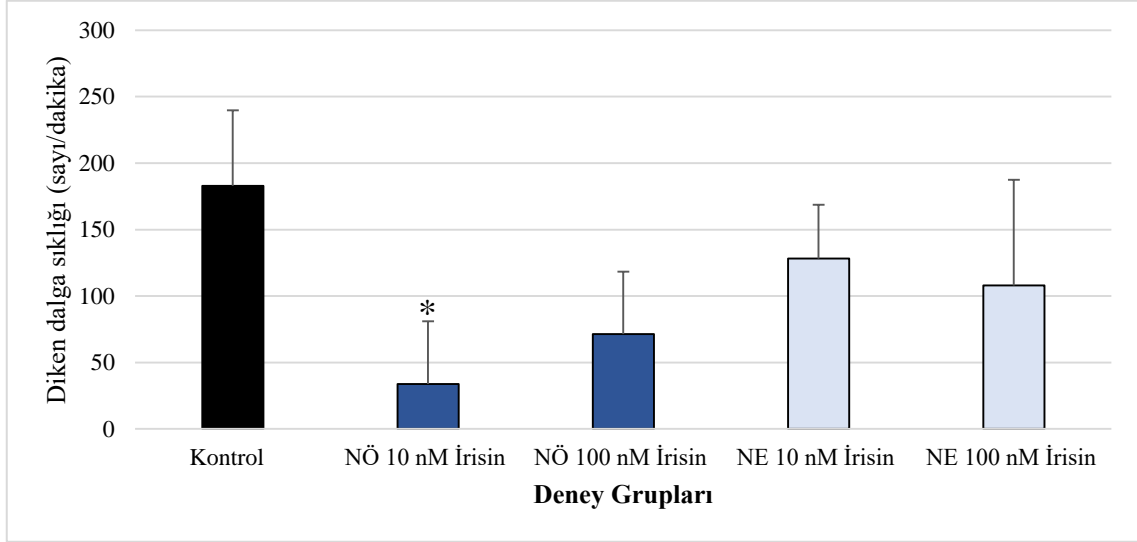
#### 4.1.4.7. İrisinin 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 31-35. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P = 0,003$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $P = 0,003$ ) (Tablo 4.8, Şekil 4.12).

**Tablo 4. 8.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P < 0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
-------------------------	---------	---	----------	----	---------	----------	---

<b>31-35</b>	<b>Kontrol</b>	7	182,93	56,82	123	280	<b>0,003<sup>a</sup></b>
	<b>NÖ 10 nM İrisin</b>	7	33,71	47,19	0	136	
	<b>NÖ 100 nM İrisin</b>	7	71,29	46,99	0	133	
	<b>NE 10 nM İrisin</b>	7	128,17	40,41	62	178	
	<b>NE 100 nM İrisin</b>	7	108,00	79,35	1	253	



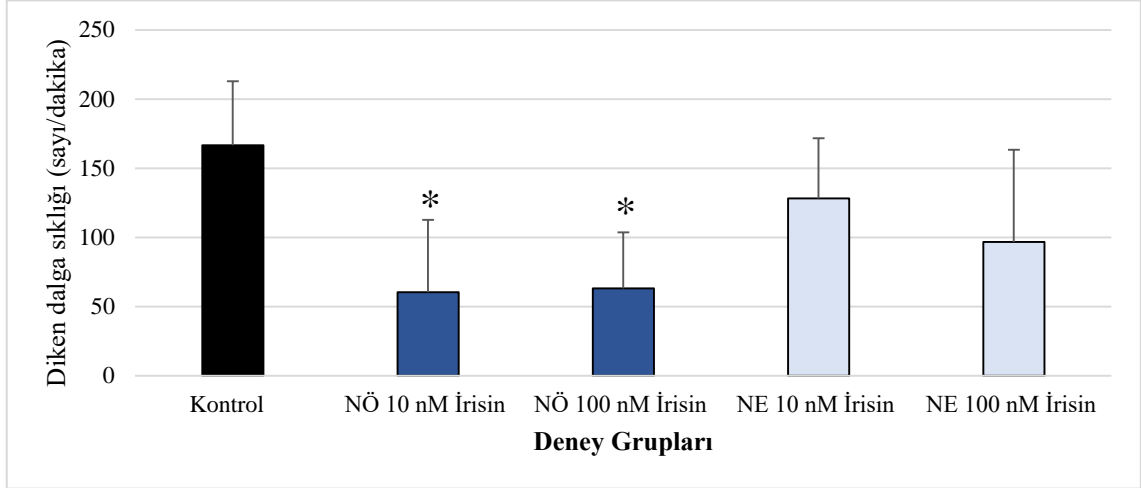
**Şekil 4. 12.** Tüm grupların 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P < 0.05$ ).

#### 4.1.4.8. İrisinin 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 36-40. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,003$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,008$ ) ve 100 nM irisin ( $P=0,012$ ) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.9, Şekil 4.13).

**Tablo 4. 9.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P < 0,05$ ) ifade etmektedir.

Periyotu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
36-40	Kontrol	7	166,64	46,22	132	246	0,003 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	60,43	52,29	0	132	
	NÖ 100 nM İrisin	7	63,14	40,62	11	136	
	NE 10 nM İrisin	7	128,33	43,52	87	214	
	NE 100 nM İrisin	7	96,83	66,68	2	202	



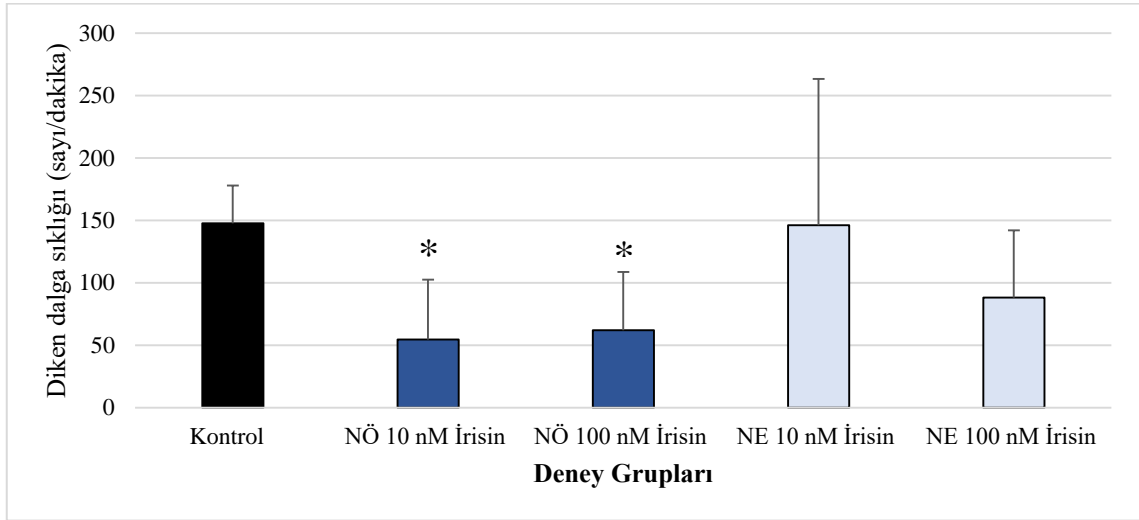
**Şekil 4. 13.** Tüm grupların 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

#### 4.1.4.9. İrisinin 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 41-45. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,010$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,017$ ) ve 100 nM irisin ( $P=0,041$ ) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.10, Şekil 4.14).

**Tablo 4. 10.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
41-45	Kontrol	7	147,79	30,05	123	208	0,010 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	54,57	47,94	0	124	
	NÖ 100 nM İrisin	7	62,14	46,56	13	147	
	NE 10 nM İrisin	7	146,17	117,14	56	402	
	NE 100 nM İrisin	7	88,33	53,86	0	154	



**Şekil 4. 14.** Tüm grupların 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P < 0.05$ ).

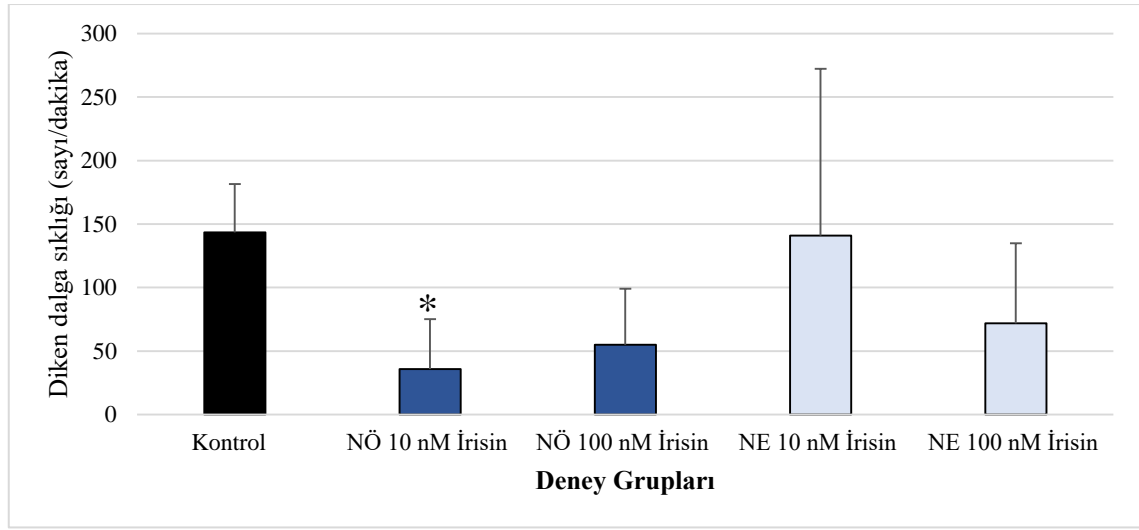
#### 4.1.4.10. İrisinin 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 46-50. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,004$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $P=0,006$ ) (Tablo 4.11, Şekil 4.15).

**Tablo 4. 11.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından

elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
46-50	Kontrol	7	143,36	38,18	112	226	0,004 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	35,86	39,29	0	103	
	NÖ 100 nM İrisin	7	55,14	44,08	2	130	
	NE 10 nM İrisin	7	141,00	131,29	51	429	
	NE 100 nM İrisin	7	71,83	63,00	0	171	



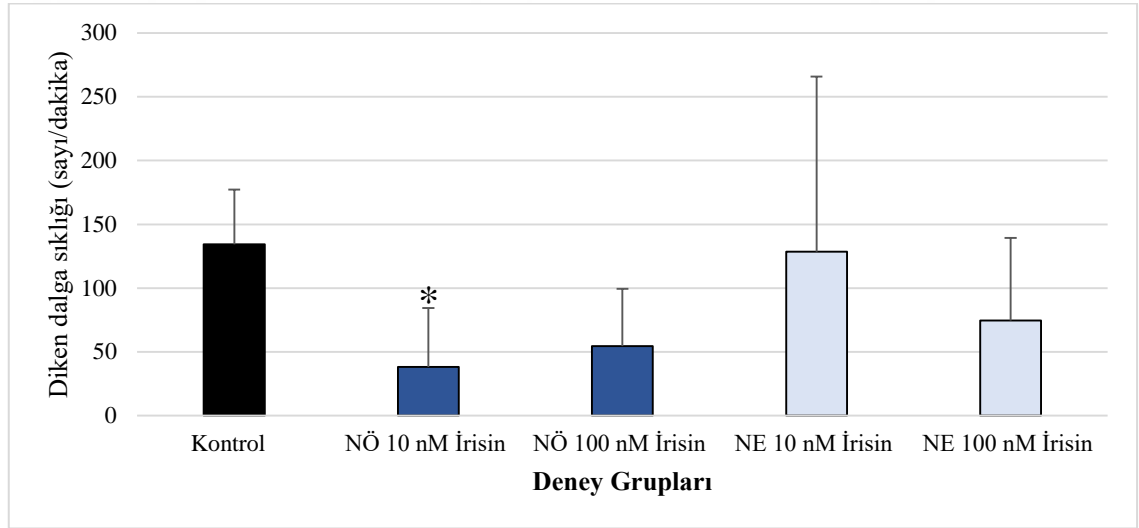
**şekil 4. 15.** Tüm grupların 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklılığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

#### 4.1.4.11. İrisinin 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklılığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 51-55. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklılığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,015$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $P=0,014$ ) (Tablo 4.12, şekil 4.16).

**Tablo 4. 12.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
51-55	Kontrol	7	134,29	43,04	93	228	0,015 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	38,29	46,13	0	101	
	NÖ 100 nM İrisin	7	54,57	44,85	0	114	
	NE 10 nM İrisin	7	128,67	137,12	24	428	
	NE 100 nM İrisin	7	74,50	64,80	0	177	



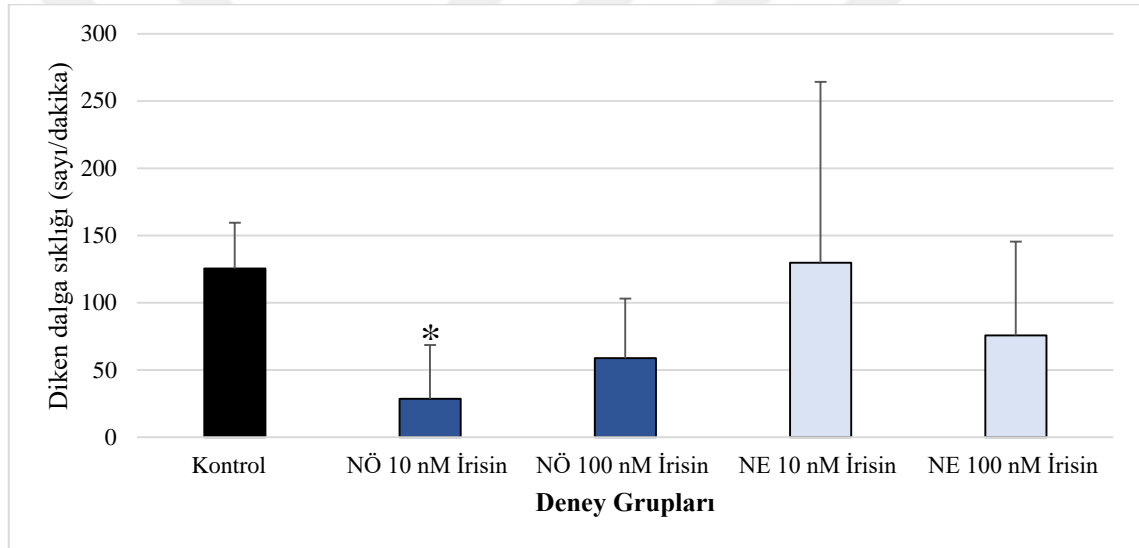
**Şekil 4. 16.** Tüm grupların 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

#### 4.1.4.12. İrisinin 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 56-60. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,017$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $P=0,011$ ) (Tablo 4.13, Şekil 4.17).

**Tablo 4. 13.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
56-60	Kontrol	7	125,57	33,90	78	189	0,017 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	28,71	39,88	0	86	
	NÖ 100 nM İrisin	7	58,86	44,21	0	98	
	NE 10 nM İrisin	7	129,83	134,30	37	424	
	NE 100 nM İrisin	7	75,83	69,70	0	181	



**Şekil 4. 17.** Tüm grupların 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

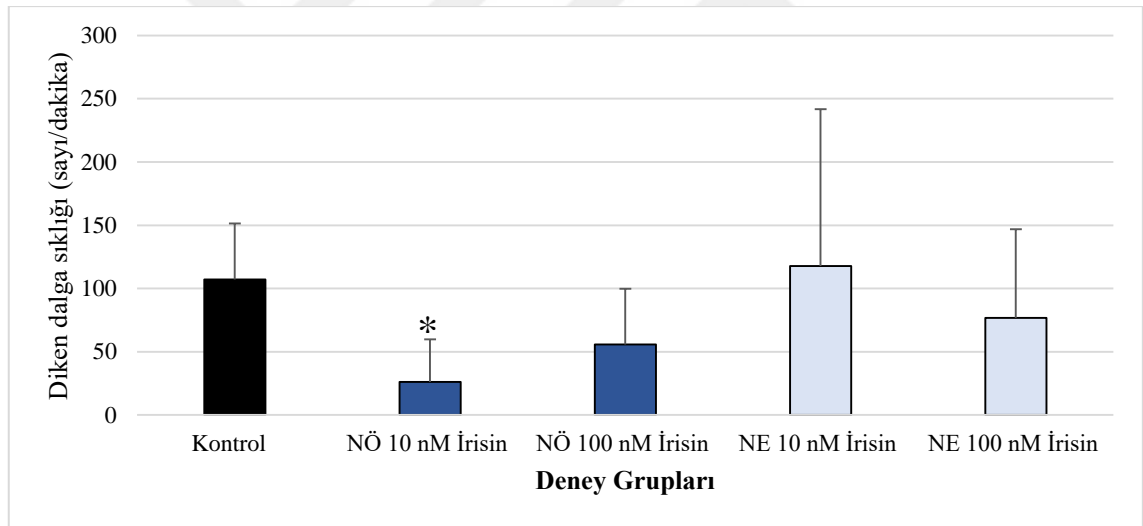
#### 4.1.4.13. İrisinin 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 61-65. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,046$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun

diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $P=0,040$ ) (Tablo 4.14, Şekil 4.18).

**Tablo 4. 14.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
61-65	Kontrol	7	107,21	44,28	46	182	0,046 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	26,14	33,71	0	74	
	NÖ 100 nM İrisin	7	55,86	44,00	0	106	
	NE 10 nM İrisin	7	117,83	124,01	29	389	
	NE 100 nM İrisin	7	76,67	70,19	0	181	



**Şekil 4. 18.** Tüm grupların 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

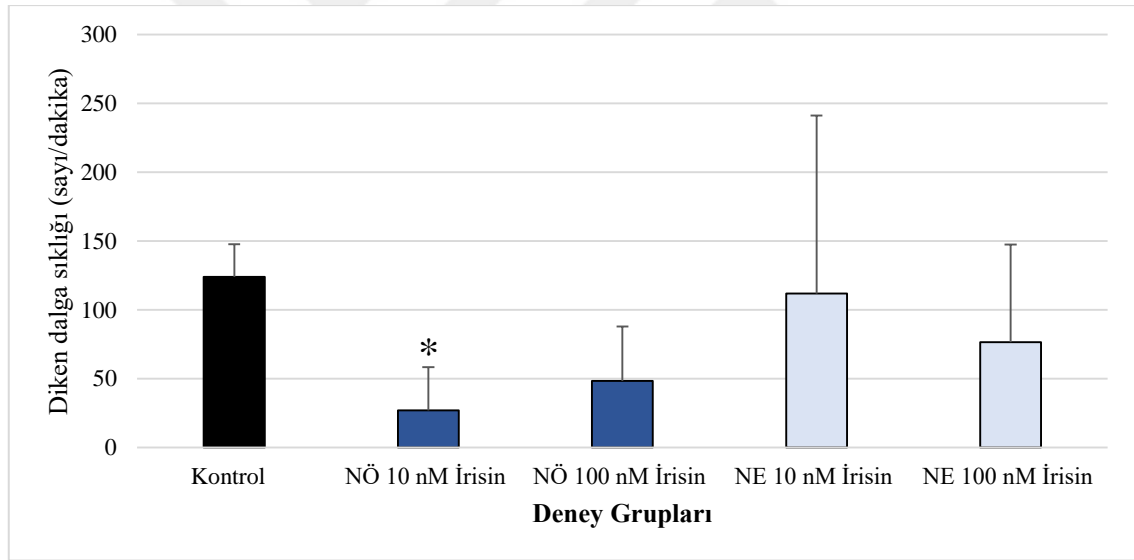
#### 4.1.4.14. İrisinin 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 66-70. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,011$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun

diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $P=0,009$ ) (Tablo 4.15, Şekil 4.19).

**Tablo 4. 15.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
66-70	Kontrol	7	124,00	23,77	98	162	0,011 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	27,00	31,48	0	72	
	NÖ 100 nM İrisin	7	48,43	39,47	0	111	
	NE 10 nM İrisin	7	111,83	129,24	11	391	
	NE 100 nM İrisin	7	76,50	71,00	0	176	



**Şekil 4. 19.** Tüm grupların 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

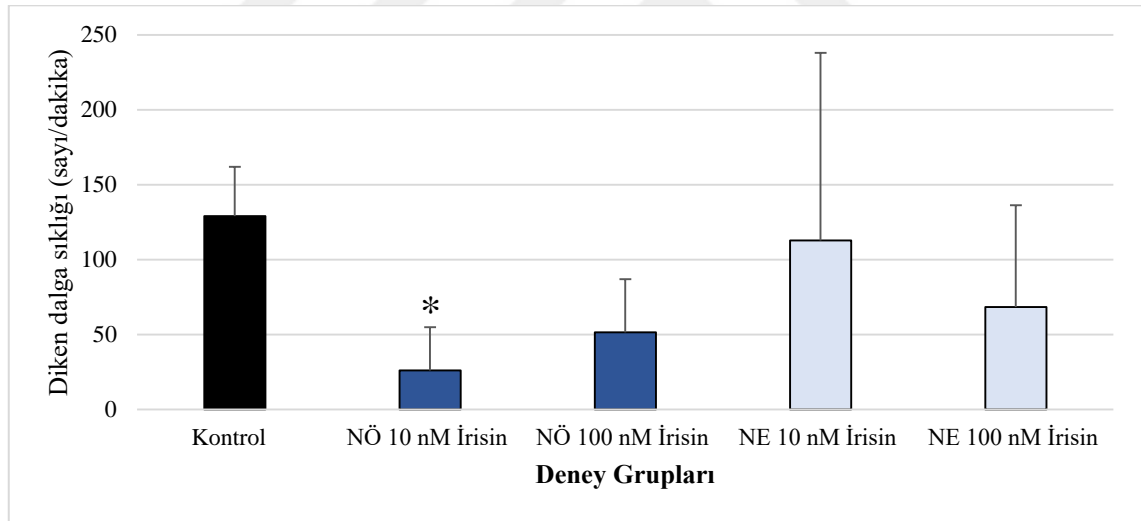
#### 4.1.4.15. İrisinin 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 71-75. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,010$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar

çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ( $P=0,005$ ) (Tablo 4.16, Şekil 4.20).

**Tablo 4. 16.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
71-75	Kontrol	7	129,07	32,89	69	164	<b>0,010<sup>a</sup></b>
	NÖ 10 nM İrisin	7	26,14	28,91	0	67	
	NÖ 100 nM İrisin	7	51,57	35,48	0	114	
	NE 10 nM İrisin	7	112,83	125,14	9	385	
	NE 100 nM İrisin	7	68,33	67,93	0	166	



**Şekil 4. 20.** Tüm grupların 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

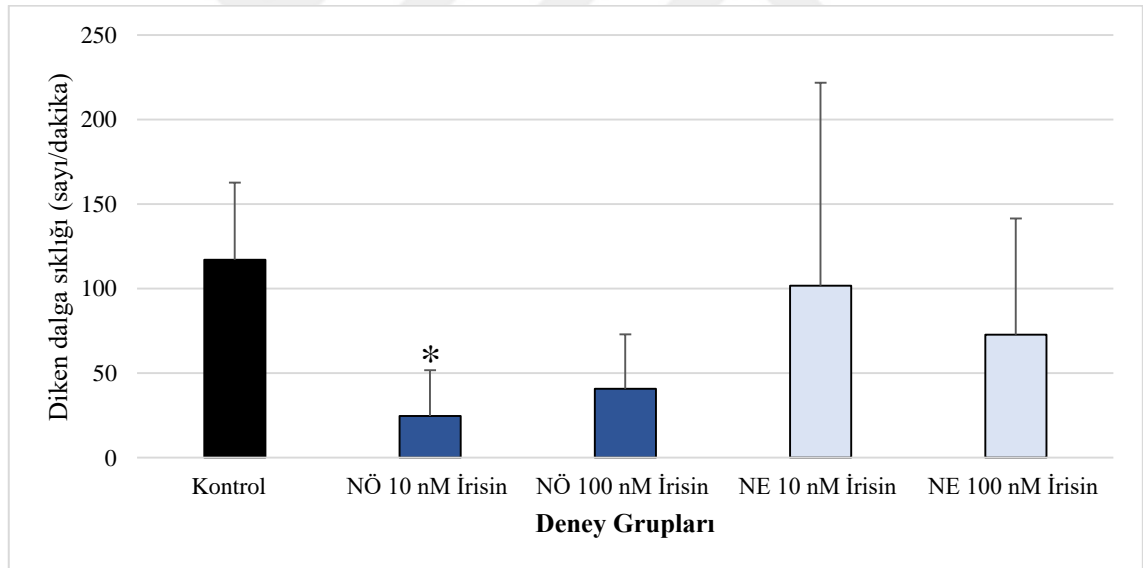
#### 4.1.4.16. İrisinin 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 76-80. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P=0,024$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar

çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin grubunun diken dalga sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (P=0,016) (Tablo 4.17, Şekil 4.21).

**Tablo 4. 17.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
76-80	Kontrol	7	117,00	45,68	34	168	0,024 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	24,71	27,12	0	63	
	NÖ 100 nM İrisin	7	40,86	32,06	0	95	
	NE 10 nM İrisin	7	101,67	120,10	7	360	
	NE 100 nM İrisin	7	72,67	68,74	0	173	



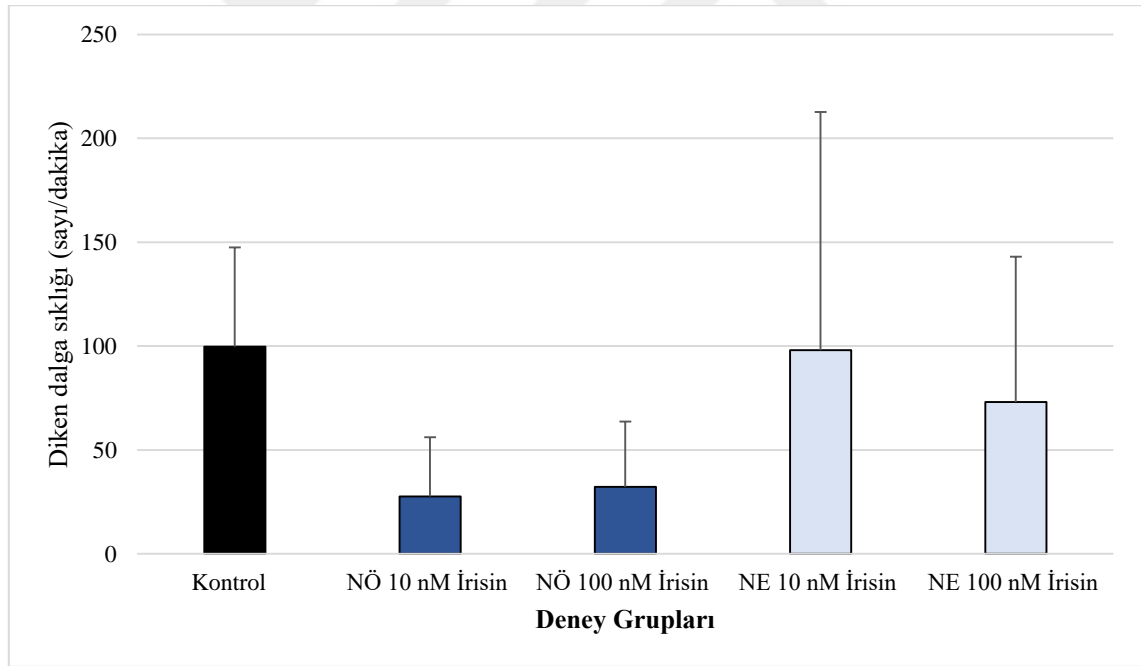
**Şekil 4. 21.** Tüm grupların 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#### 4.1.4.17. İrisinin 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 81-85. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (P=0,059) (Tablo 4.18, Şekil 4.22.)

**Tablo 4. 18.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
81-85	Kontrol	7	99,64	47,82	5	153	0,059
	NÖ 10 nM İrisin	7	27,57	28,48	0	63	
	NÖ 100 nM İrisin	7	32,29	31,42	0	79	
	NE 10 nM İrisin	7	98,00	114,67	9	345	
	NE 100 nM İrisin	7	73,00	70,04	0	169	



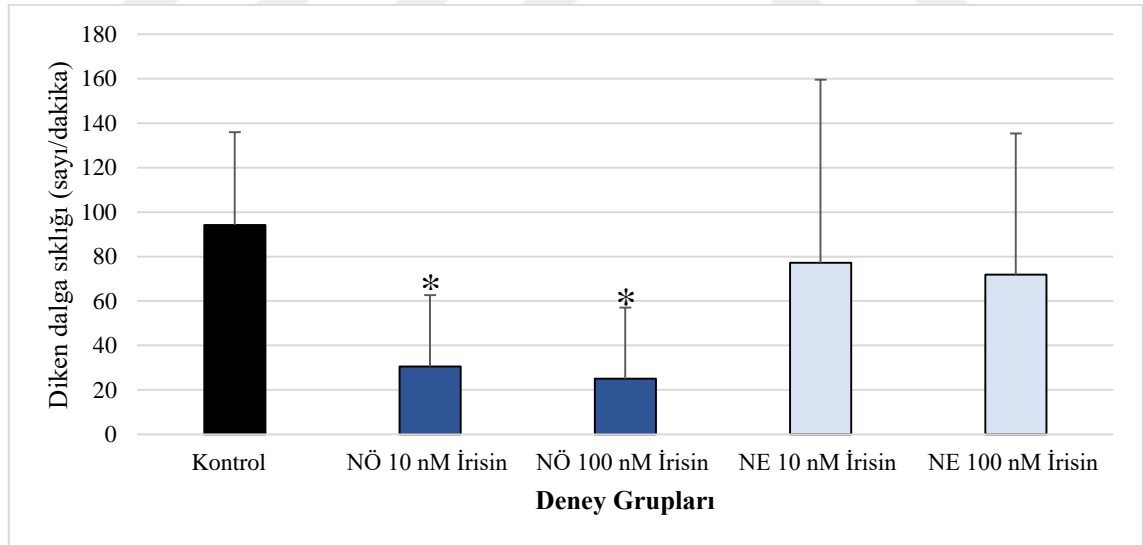
**Şekil 4. 22.** Tüm grupların 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

**4.1.4.18. İrisinin 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi**

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 86-90. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi (P=0,037). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,006) ve 100 nM irisin (P=0,010) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.19, Şekil 4.23).

**Tablo 4. 19.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
86-90	Kontrol	7	94,16	41,76	8	133	0,037 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	30,57	32,13	0	70	
	NÖ 100 nM İrisin	7	25,14	31,91	0	74	
	NE 10 nM İrisin	7	77,17	82,41	0	246	
	NE 100 nM İrisin	7	71,83	63,52	0	154	



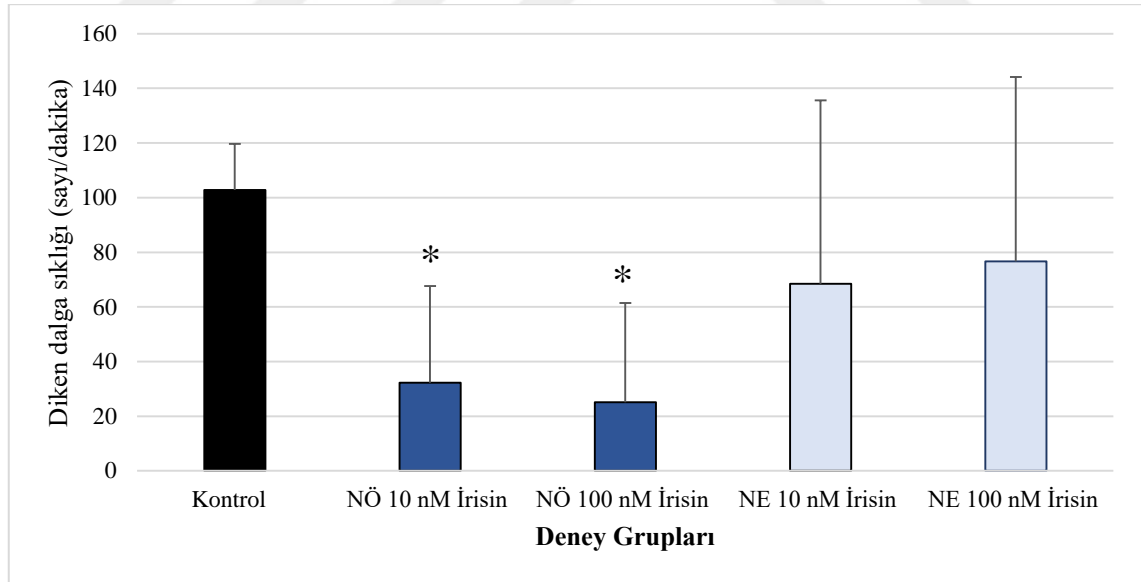
**Şekil 4. 23.** Tüm grupların 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#### 4.1.4.19. İrisinin 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 91-95. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi (P=0,019). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 100 nM irisin (P=0,030) ve 10 nM irisin (P=0,040) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.20, Şekil 4.24).

**Tablo 4. 20.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
91-95	Kontrol	7	102,81	16,82	78	124	0,019 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	32,29	35,37	0	79	
	NÖ 100 nM İrisin	7	25,14	36,33	0	83	
	NE 10 nM İrisin	7	68,50	67,12	7	206	
	NE 100 nM İrisin	7	76,67	67,47	0	162	



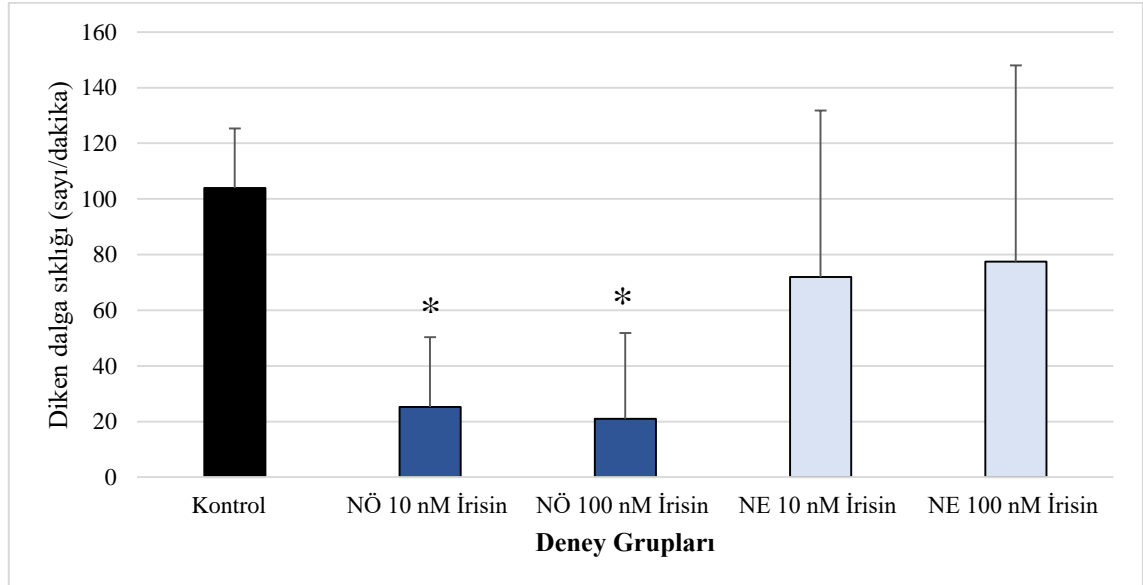
**Şekil 4. 24.** Tüm grupların 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#### 4.1.4.20. İrisinin 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 96-100. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi (P=0,009). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 100 nM irisin (P=0,022) ve 10 nM irisin (P=0,034) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4.21, Şekil 4.25).

**Tablo 4. 21.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
96-100	Kontrol	7	103,99	21,31	62	126	0,009 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	25,29	25,00	0	55	
	NÖ 100 nM İrisin	7	21,00	30,78	0	68	
	NE 10 nM İrisin	7	72,00	59,76	15	195	
	NE 100 nM İrisin	7	77,50	70,45	0	159	



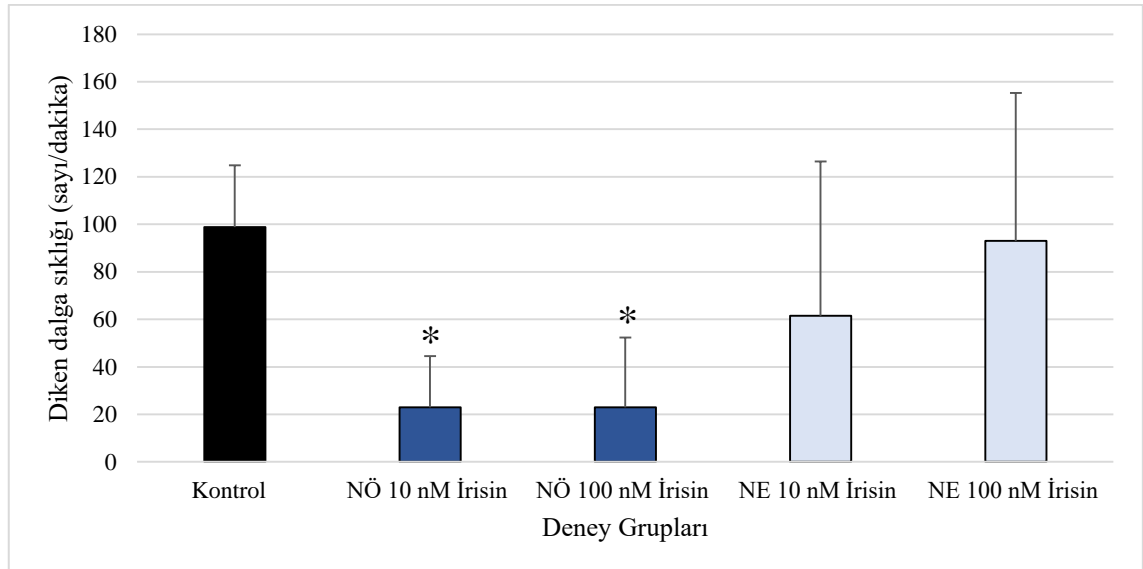
**Şekil 4. 25.** Tüm grupların 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#### 4.1.4.21. İrisinin 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 101-105. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $P=0,006$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,032$ ) ve 100 nM irisin ( $P=0,034$ ) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4.22, Şekil 4.26).

**Tablo 4. 22.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
101-105	Kontrol	7	98,81	26,00	50	133	0,006 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	23,00	21,49	0	46	
	NÖ 100 nM İrisin	7	23,00	29,34	0	67	
	NE 10 nM İrisin	7	61,50	64,93	5	197	
	NE 100 nM İrisin	7	93,00	62,32	0	181	



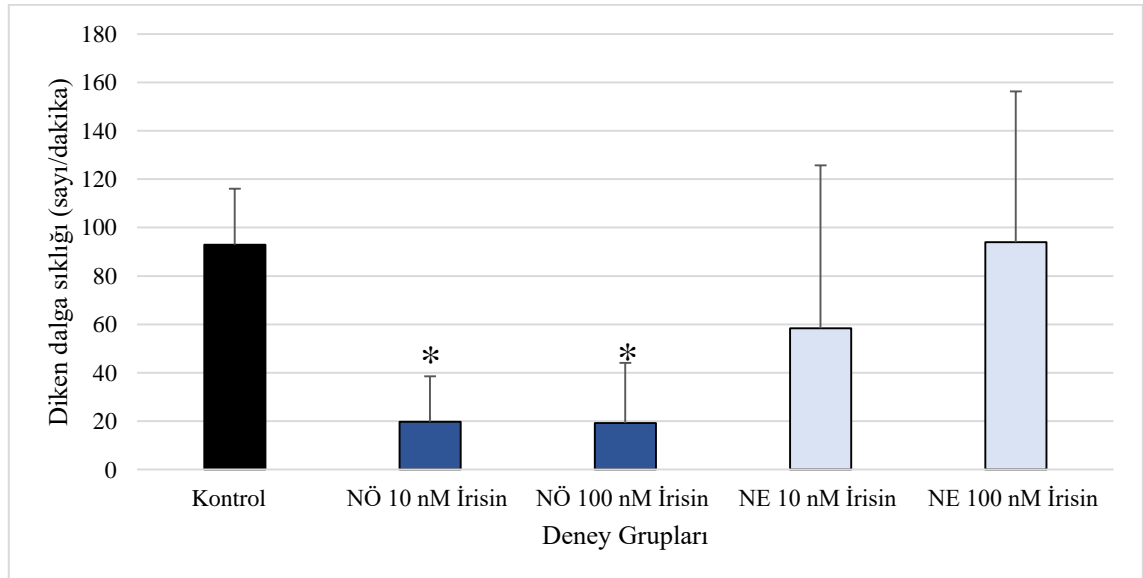
**Şekil 4. 26.** Tüm grupların 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

#### 4.1.4.22. İrisinin 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 106-110. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,004$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,036$ ) ve 100 nM irisin ( $P=0,036$ ) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.23, Şekil 4.27).

**Tablo 4. 23.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
106-110	Kontrol	7	92,91	23,15	51	127	0,004 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	19,71	18,88	0	42	
	NÖ 100 nM İrisin	7	19,29	24,76	0	64	
	NE 10 nM İrisin	7	58,33	67,38	0	195	
	NE 100 nM İrisin	7	94,00	62,23	3	181	



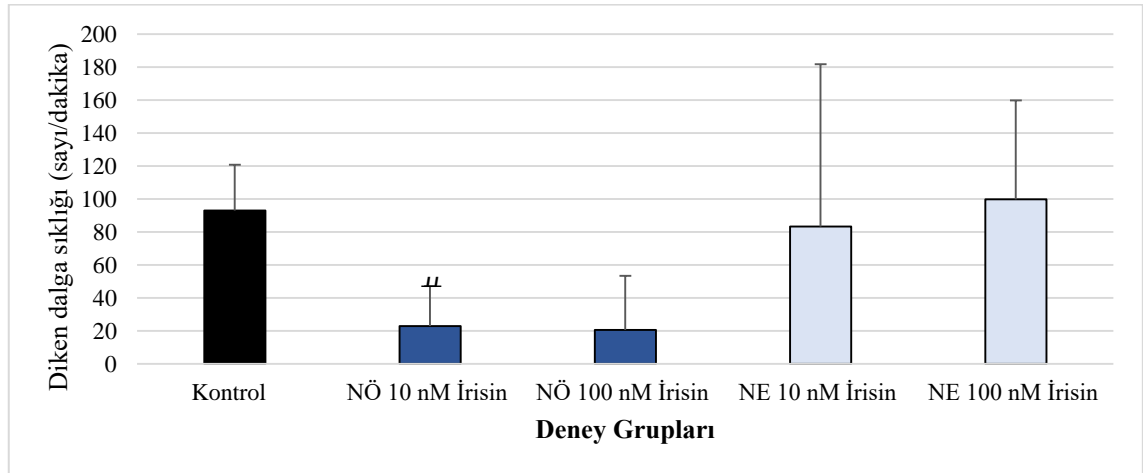
**Şekil 4. 27.** Tüm grupların 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

#### 4.1.4.23. İrisinin 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 111-115. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,003). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,047) grubunun diken dalga sayısı ortalaması nöbet esnasında 100 nM irisin grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.24, Şekil 4.28).

**Tablo 4. 24.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
111-115	Kontrol	7	92,94	27,85	50	135	0,003 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	23,00	24,17	0	62	
	NÖ 100 nM İrisin	7	20,71	32,70	0	76	
	NE 10 nM İrisin	7	83,33	98,28	0	293	
	NE 100 nM İrisin	7	99,83	59,99	1	176	



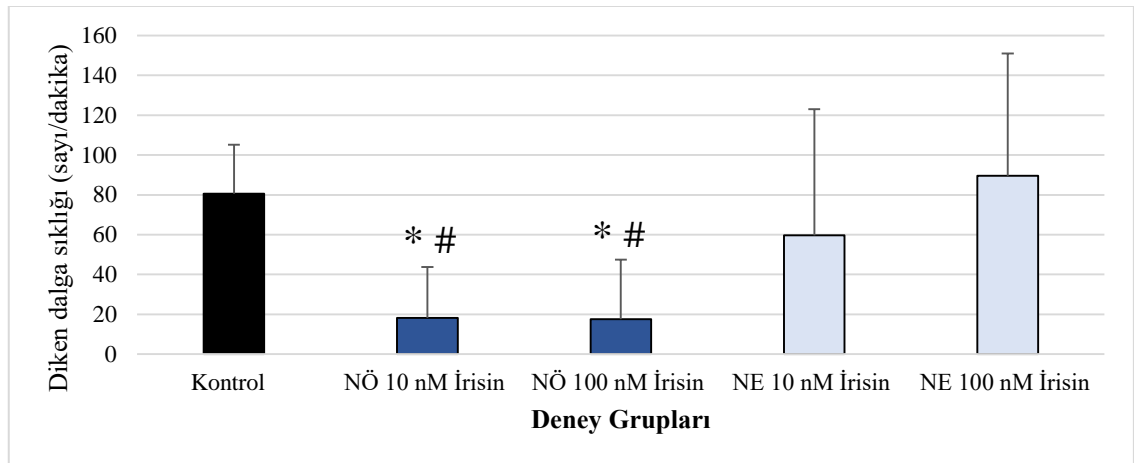
**Şekil 4. 28.** Tüm grupların 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. # ile işaretli değerler nöbet esnasında 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#### 4.1.4.24. İrisinin 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 116-120. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,009). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,016) ve 100 nM irisin (P=0,007) gruplarının diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü. Buna ek olarak nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,012) ve 100 nM irisin (P=0,005) gruplarının diken dalga sayısı ortalamaları nöbet esnasında 100 nM irisin grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.25, Şekil 4.29).

**Tablo 4. 25.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı (sayı/dakika) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
116-120	Kontrol	7	80,51	24,64	48	122	0,009 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	18,29	25,41	0	72	
	NÖ 100 nM İrisin	7	17,57	29,97	0	76	
	NE 10 nM İrisin	7	59,67	63,26	0	188	
	NE 100 nM İrisin	7	89,50	61,49	2	157	



**Şekil 4. 29.** Tüm grupların 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre

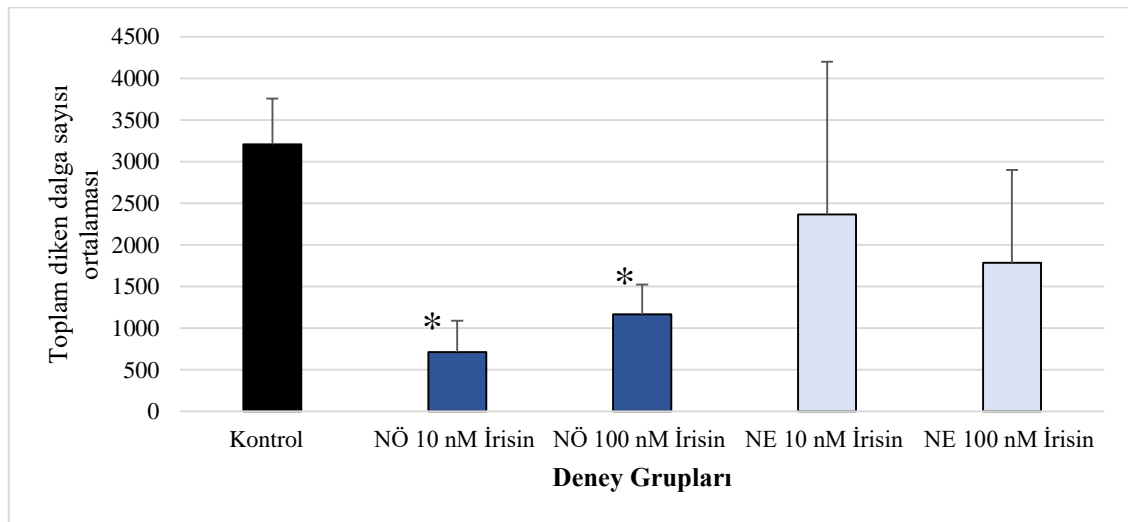
anlamlılığı, # ile işaretli değerler ise nöbet esnasında 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

#### 4.1.5. İrisin uygulamalarının toplam epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, gruplar arasında toplam diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,001$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,001$ ) ve 100 nM irisin ( $P=0,029$ ) gruplarının toplam diken dalga sayısı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.26, Şekil 4.30).

**Tablo 4. 26.** Tüm gruplarda penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrası 120 dakikalık ECoG kaydında gözlenen toplam diken dalga sayılarına ait istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	7	3205,34	550,41	2360	4164	
NÖ 10 nM İrisin	7	714,14	376,28	136	1083	
NÖ 100 nM İrisin	7	1166,14	359,27	549	1575	<b>0,001<sup>a</sup></b>
NE 10 nM İrisin	7	2364,50	1833,52	603	6151	
NE 100 nM İrisin	7	1784,83	1115,15	332	3218	



**Şekil 4. 30.** Tüm grupların toplam diken dalga sayısı ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

#### **4.1.6. İrisin uygulamalarının epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi**

Penisilin enjeksiyonu sonrasında farklı zamanlarda (5'er dakikalık periyotlar) alınan ECoG kayıtlarında diken dalga genlik değerleri elde edildi. Farklı zamanlarda ECoG kayıtlarında elde edilen ortalama diken dalga genlik değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel değerler, kontrol ve irisin gruplarının karşılaştırılmasıyla ulaşılan değerler tablolar şeklinde sonraki bölümlerde sunulmuştur. Tablolar detaylı incelendiğinde, penisilin enjeksiyonu sonrası 0-120 dakikalarda (0-5. dakikalar hariç) tüm gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0,05$ ). Ek olarak 0-5. dakikalarda tüm grupların diken dalga genliği ortalamaları kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

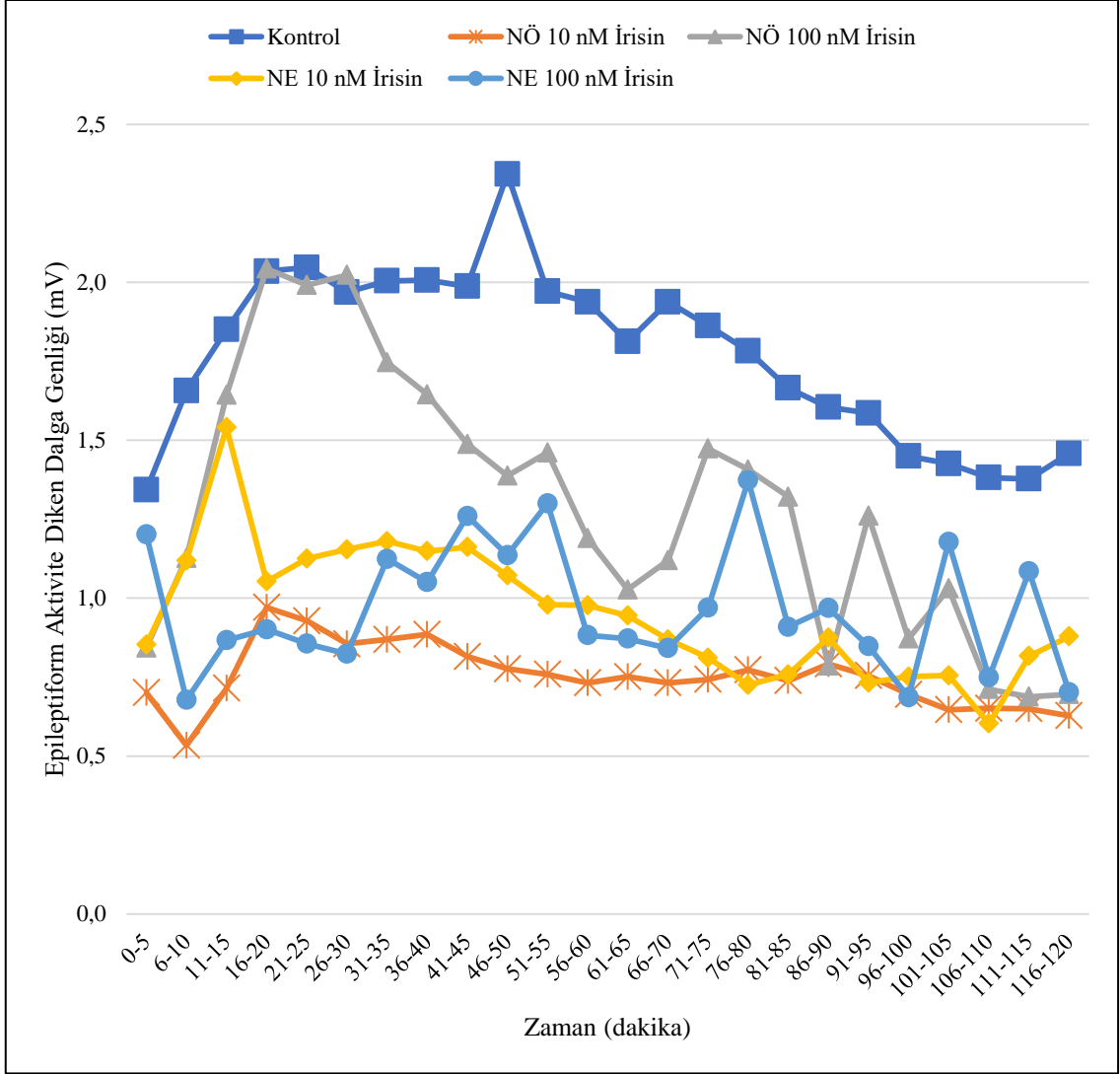
Nöbet öncesi 10 nM irisin uygulanan gruplardan alınan veriler incelendiğinde; 0-5, 16-20 ve 26-30. dakikalar hariç olmak üzere her 5'er dakikalık periyotta diken dalga genlik ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ( $P<0,05$ ). Ek olarak 0-5, 16-20 ve 26-30. dakikalarda nöbet öncesi 10 nM irisin uygulanan grupların diken dalga genlik ortalamaları kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Nöbet öncesi 100 nM irisin uygulanan gruplardan alınan veriler incelendiğinde; 86-100 ve 111-120. dakikalar arası her 5'er dakikalık periyotta diken dalga genlik ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ( $P<0,05$ ). Ek olarak 16-20 ve 26-30. dakikalar haricinde her 5'er dakikalık periyotta nöbet öncesi 10 nM irisin uygulanan grupların diken dalga genlik ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

Nöbet esnasında 10 nM irisin uygulanan gruplardan alınan veriler incelendiğinde de 120. dakikaya kadar her 5'er dakikalık periyotta diken dalga genlik ortalamalarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış olup 21-25, 46-50 ve 71-115. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ( $P<0,05$ ).

Nöbet esnasında 100 nM irisin uygulanan gruplardan alınan veriler incelendiğinde ise 120. dakikaya kadar her 5'er dakikalık periyotta diken dalga genlik ortalamalarının

kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiş olup 16-30, 56-70 ve 86-100. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P<0,05$ ) (Şekil 4.31).



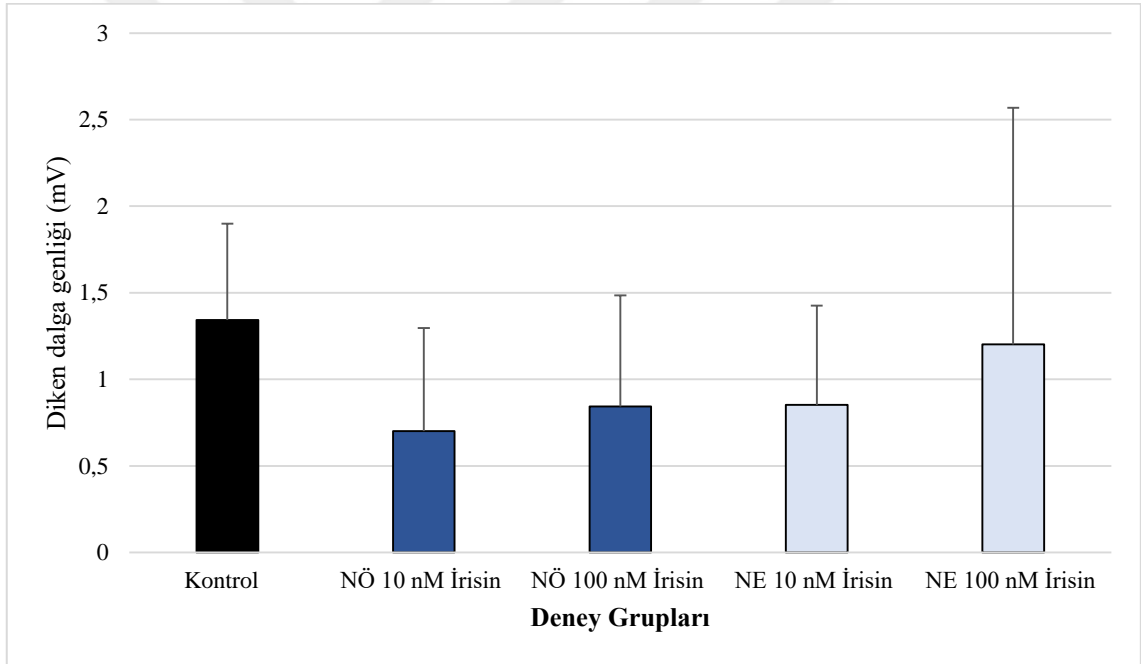
**Şekil 4. 31.** Penisilin G (intrakortikal) enjeksiyonu sonrasında ECoG kaydında gözlenen diken dalga genliği (mV) ortalama değerleri.

#### 4.1.6.1. İrisinin 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 0-5. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P=0,341$ ) (Tablo 4.27, Şekil 4.32.)

**Tablo 4. 27.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
0-5	Kontrol	7	1,3424	0,5576	0,3608	1,7911	<b>0,341</b>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7008	0,5959	0,2137	1,6450	
	NÖ 100 nM İrisin	7	0,8432	0,6409	0,2506	1,8881	
	NE 10 nM İrisin	7	0,8533	0,5732	0,3587	2,0431	
	NE 100 nM İrisin	7	1,2017	1,3661	0,2462	4,0959	



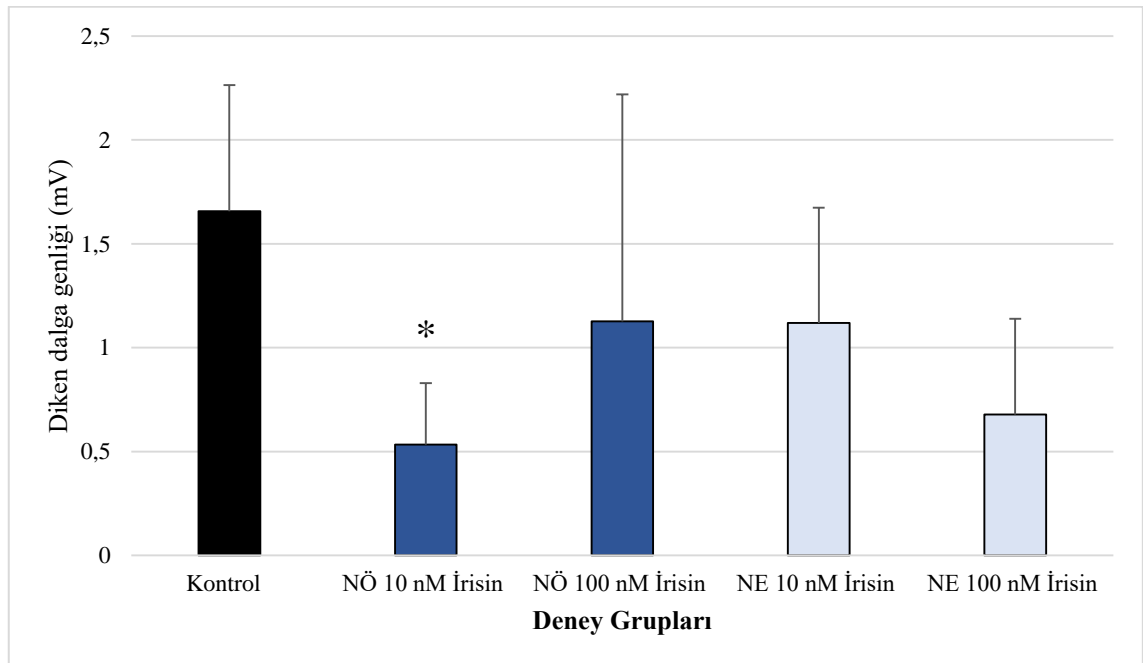
**Şekil 4. 32.** Tüm grupların 0-5. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

#### 4.1.6.2. İrisinin 6-10. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 6-10. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,020). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,021) grubunun diken dalga genliği ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.28, Şekil 4.33).

**Tablo 4. 28.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 6-10. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
6-10	Kontrol	7	1,6569	0,6063	1,1506	2,8729	<b>0,020<sup>a</sup></b>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,5339	0,2946	0,2288	1,0994	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,1272	1,0923	0,1975	2,8294	
	NE 10 nM İrisin	7	1,1190	0,5548	0,4063	1,9394	
	NE 100 nM İrisin	7	0,6777	0,4605	0,2287	1,5962	



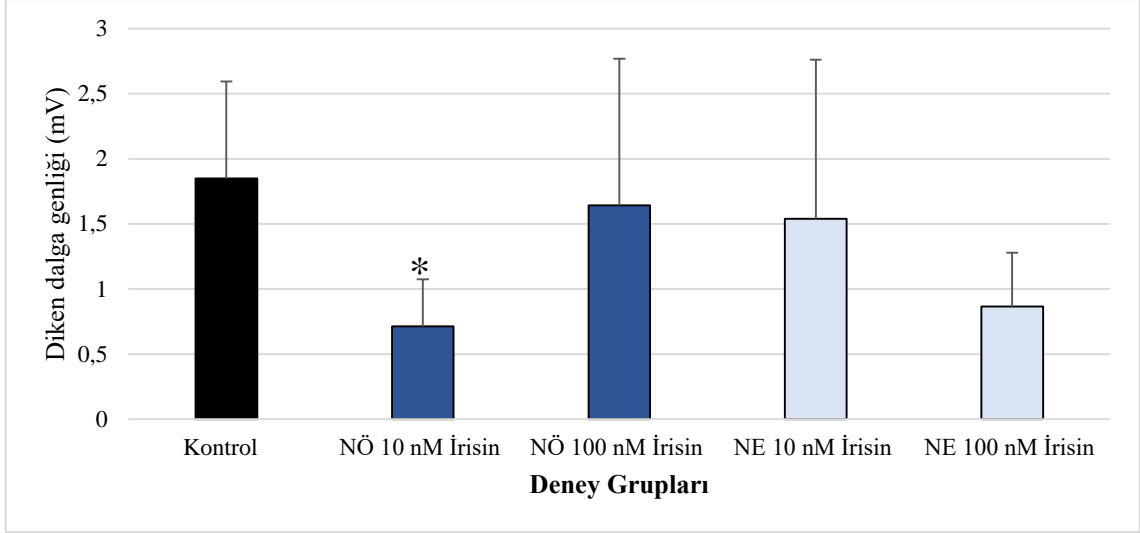
**Şekil 4. 33.** Tüm grupların 6-10. Dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#### 4.1.6.3. İrisinin 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Grumlardan alınan veriler incelendiğinde, 11-15. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,019). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,027) grubunun diken dalga genliği ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.29, Şekil 4.34).

**Tablo 4. 29.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
11-15	Kontrol	7	1,8501	0,7439	1,1462	3,2516	0,019 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7147	0,3607	0,2375	1,0850	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,6433	1,1249	0,1381	3,4533	
	NE 10 nM İrisin	7	1,5402	1,2202	0,4250	4,0969	
	NE 100 nM İrisin	7	0,8668	0,4116	0,3394	1,5513	



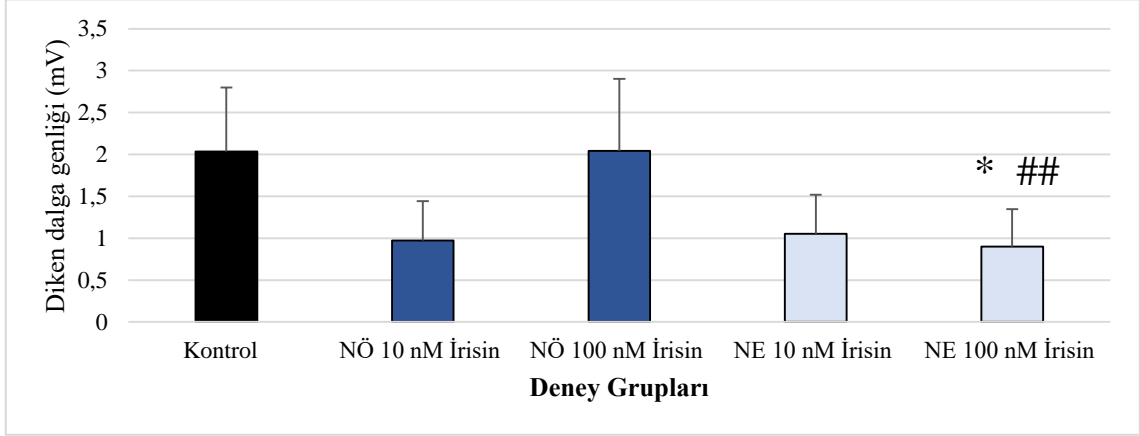
**Şekil 4. 34.** Tüm grupların 11-15. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P < 0.05$ ).

#### 4.1.6.4. İrisinin 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 16-20. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P = 0,003$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet esnasında 100 nM irisin grubunun diken dalga genliği ortalamasının kontrol ve nöbet öncesi 100 nM irisin gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ( $P$  değerleri sırasıyla  $P = 0,048$  ve  $P = 0,048$ ) (Tablo 4.30, Şekil 4.35).

**Tablo 4. 30.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P < 0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
16-20	Kontrol	7	2,0345	0,7632	1,2783	3,3735	<b>0,003<sup>a</sup></b>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,9707	0,4735	0,3131	1,5550	
	NÖ 100 nM İrisin	7	2,0428	0,8604	1,1324	3,5469	
	NE 10 nM İrisin	7	1,0525	0,4677	0,5281	1,6888	



**Şekil 4. 35.** Tüm grupların 16-20. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna, ## ile işaretli değerler ise nöbet öncesi 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

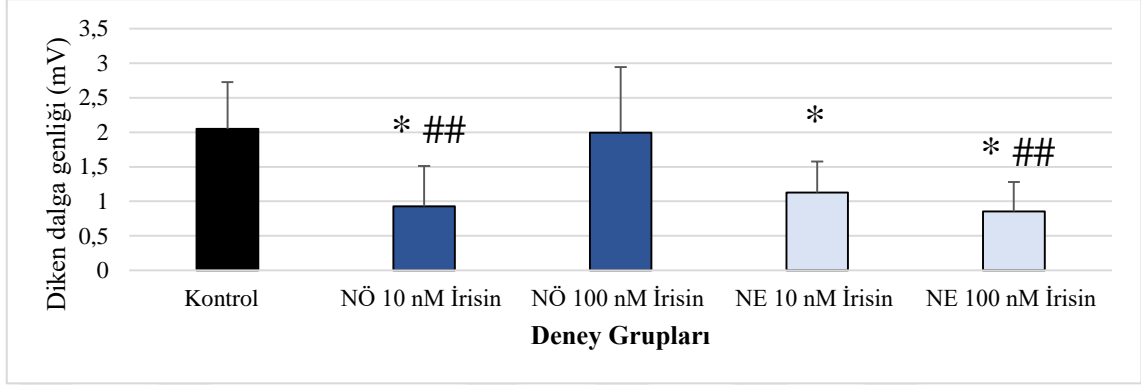
#### 4.1.6.5. İrisinin 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 21-25. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,007$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet esnasında 100 nM irisin ( $P=0,012$ ) ve nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,013$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının nöbet öncesi 100 nM irisin grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı. Ek olarak nöbet esnasında 100 nM irisin ( $P=0,006$ ), 10 nM irisin ( $P=0,045$ ) ve nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,007$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre de istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.31, Şekil 4.36).

**Tablo 4. 31.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
----------------	---------	---	----------	----	---------	----------	---

(dakika)							
21-25	Kontrol	7	2,0466	0,6763	1,2267	3,2333	0,007 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,9284	0,5823	0,2006	1,5156	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,9911	0,9532	0,2950	3,3231	
	NE 10 nM İrisin	7	1,1252	0,4520	0,6169	1,7656	
	NE 100 nM İrisin	7	0,8558	0,4230	0,5188	1,7681	



**Şekil 4. 36.** Tüm grupların 21-25. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna, ## ile işaretli değerler ise nöbet öncesi 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

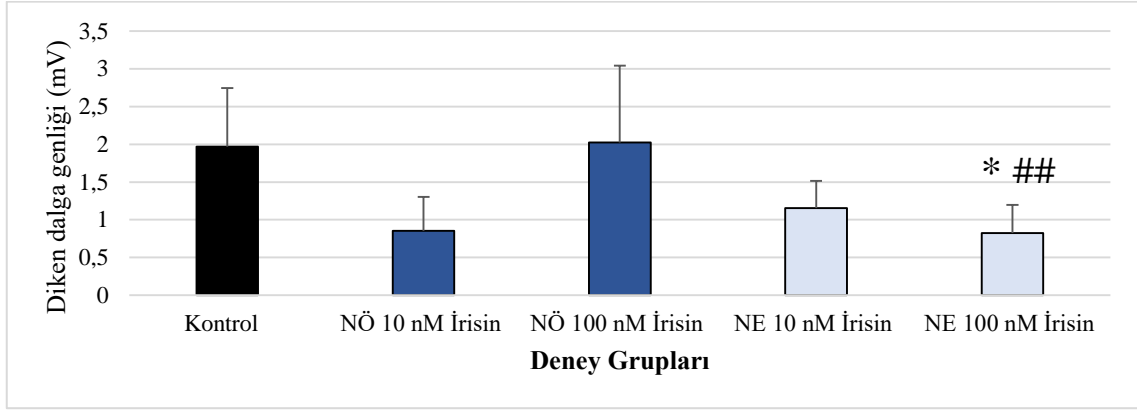
#### 4.1.6.6. İrisinin 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 26-30. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,003). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet esnasında 100 nM irisin grubunun diken dalga genliği ortalaması nöbet öncesi 100 nM irisin ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (P değerleri sırasıyla P=0,035 ve P=0,027) (Tablo 4.32, Şekil 4.37).

**Tablo 4. 32.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
	Kontrol	7	1,9688	0,7752	1,1900	3,3689	

26-30	NÖ 10 nM İrisin	7	0,8553	0,4497	0,2263	1,5431	0,003 <sup>a</sup>
	NÖ 100 nM İrisin	7	2,0231	1,0175	0,2250	3,2143	
	NE 10 nM İrisin	7	1,1540	0,3607	0,7156	1,7288	
	NE 100 nM İrisin	7	0,8239	0,3714	0,4669	1,5919	



**Şekil 4. 37.** Tüm grupların 26-30. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna, ## ile işaretli değerler ise nöbet öncesi 100 nM irisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

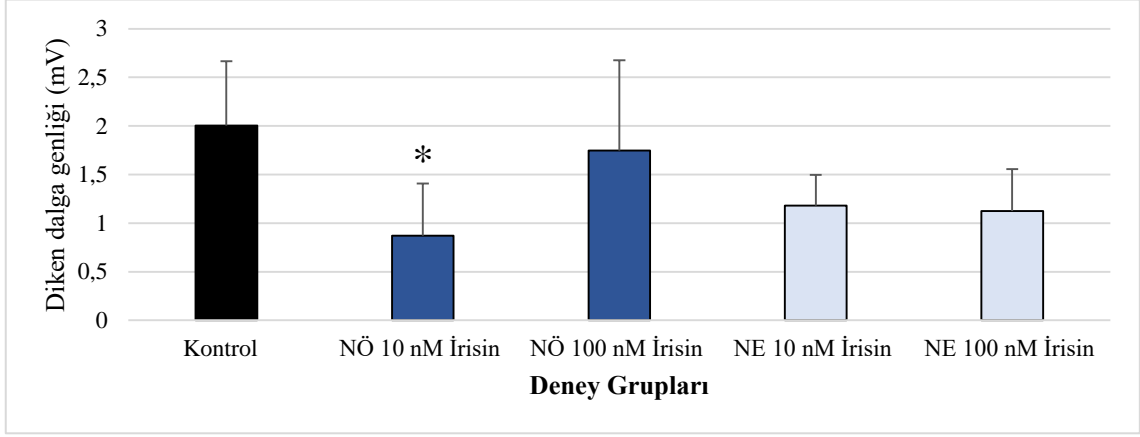
#### 4.1.6.7. İrisinin 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 31-35. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,018$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,029$ ) grubunun diken dalga genliği ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.33, Şekil 4.38).

**Tablo 4. 33.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
	Kontrol	7	2,0043	0,6610	1,2719	3,2307	a
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,8695	0,5391	0,3388	1,7350	

31-35	NÖ 100 nM İrisin	7	1,7461	0,9285	0,2175	2,8162	0,018 <sup>a</sup>
	NE 10 nM İrisin	7	1,1799	0,3157	0,7881	1,7037	
	NE 100 nM İrisin	7	1,1241	0,4333	0,5563	1,7450	



**Şekil 4. 38.** Tüm grupların 31-35. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

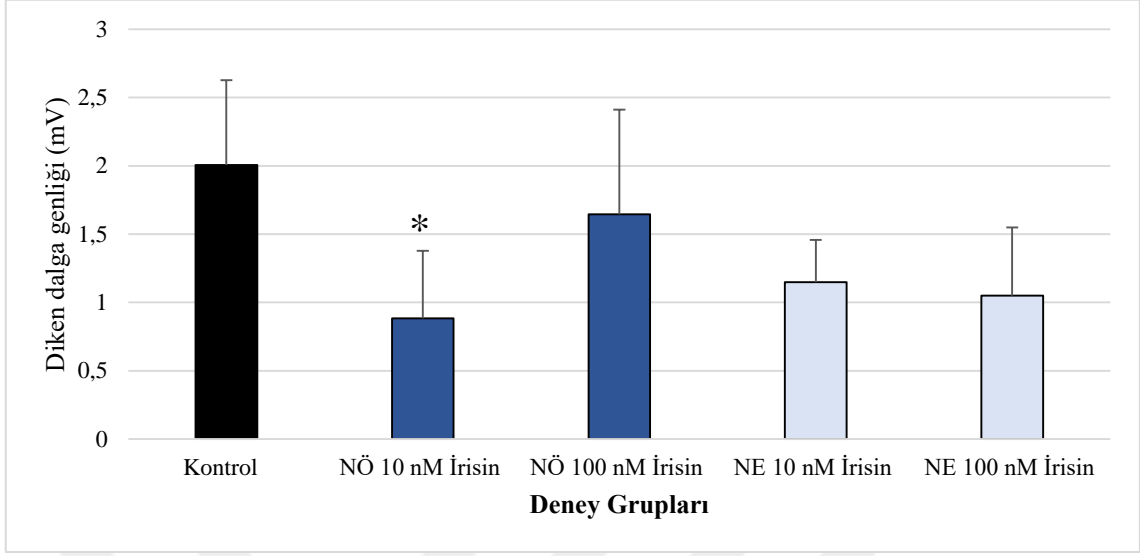
#### 4.1.6.8. İrisinin 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 36-40. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,007). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,008) grubunun diken dalga genliği ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.34, Şekil 4.39).

**Tablo 4. 34.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
36-40	Kontrol	7	2,0064	0,6214	1,2796	3,1460	0,007 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,8851	0,4926	0,4144	1,8610	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,6446	0,7658	0,6169	2,8331	

NE 10 nM İrisin	7	1,1485	0,3090	0,7556	1,5994
NE 100 nM İrisin	7	1,0505	0,4996	0,5994	2,0969



**Şekil 4. 39.** Tüm grupların 36-40. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

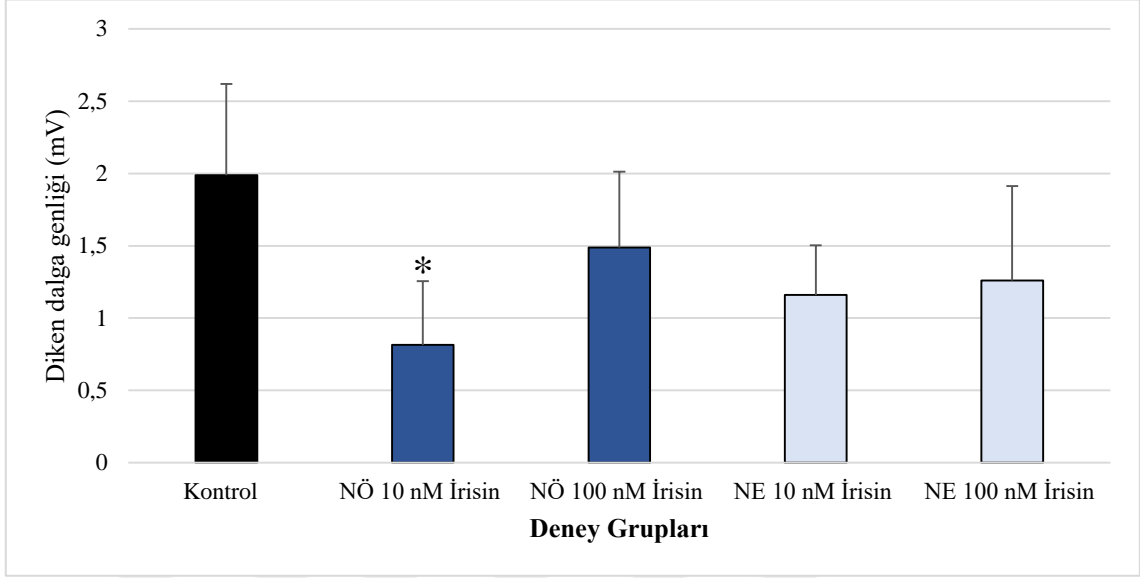
#### 4.1.6.9. İrisinin 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 41-45. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,007$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,004$ ) grubunun diken dalga genliği ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.35, Şekil 4.40).

**Tablo 4. 35.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
	Kontrol	7	1,9869	0,6314	1,2713	3,1393	
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,8155	0,4409	0,4950	1,7490	

41-45	NÖ 100 nM İrisin	7	1,4880	0,5233	0,9087	2,3550	0,007 <sup>a</sup>
	NE 10 nM İrisin	7	1,1614	0,3413	0,8000	1,8275	
	NE 100 nM İrisin	7	1,2600	0,6531	0,6138	2,1681	



**Şekil 4. 40.** Tüm grupların 41-45. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P < 0.05$ ).

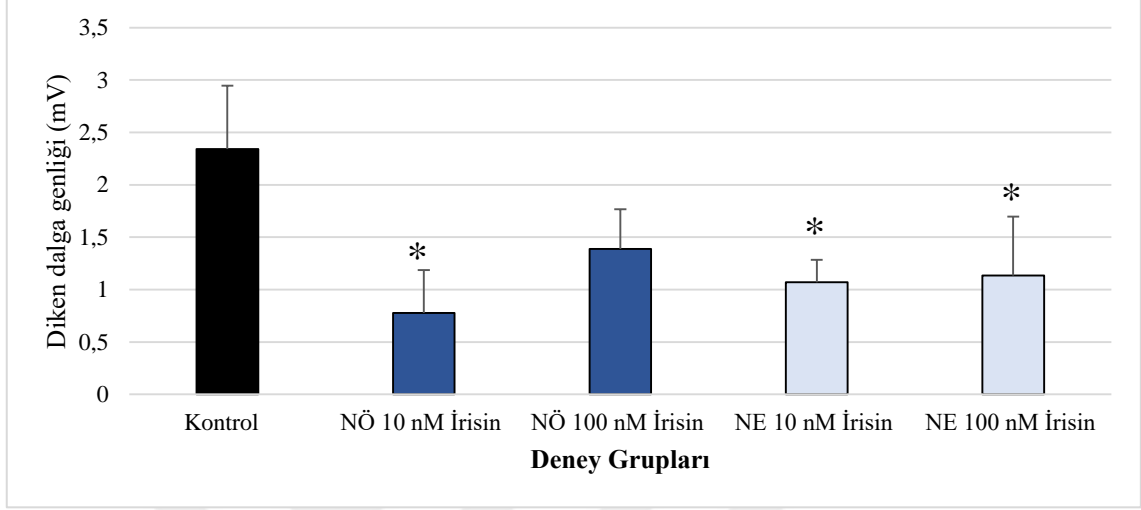
#### 4.1.6.10. İrisinin 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 46-50. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,001$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,000$ ), nöbet esnasında 10 nM irisin ( $P=0,032$ ) ve 100 nM irisin ( $P=0,035$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.36, Şekil 4.41).

**Tablo 4. 36.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P < 0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
----------------	---------	---	----------	----	---------	----------	---

(dakika)							
46-50	Kontrol	7	2,3424	0,6022	1,6392	3,1539	0,001 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7761	0,4115	0,4369	1,6660	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,3873	0,3802	0,9388	2,1725	
	NE 10 nM İrisin	7	1,0716	0,2136	0,8037	1,4213	
	NE 100 nM İrisin	7	1,1359	0,5617	0,5294	2,1819	



**Şekil 4. 41.** Tüm grupların 46-50. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

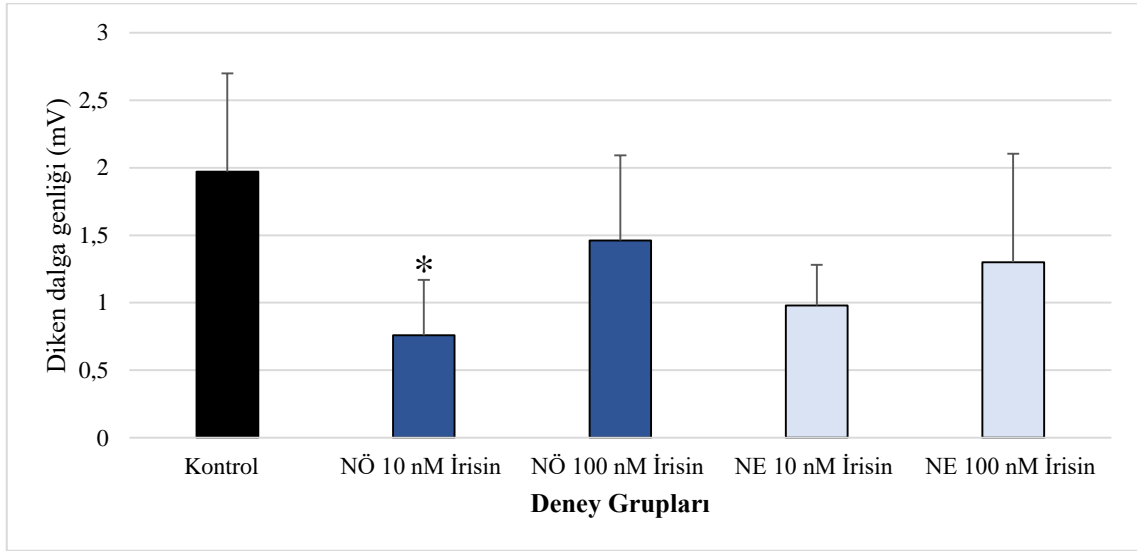
#### 4.1.6.11. İrisinin 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 51-55. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,004). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,003) grubunun diken dalga genliği ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.37, Şekil 4.42).

**Tablo 4. 37.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
----------------	---------	---	----------	----	---------	----------	---

		(dakika)					
51-55	Kontrol	7	1,9711	0,7274	1,3662	3,4045	0,004 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7586	0,4105	0,4000	1,6060	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,4609	0,6302	0,9706	2,8056	
	NE 10 nM İrisin	7	0,9792	0,3013	0,4919	1,4425	
	NE 100 nM İrisin	7	1,3000	0,8040	0,4619	2,6538	



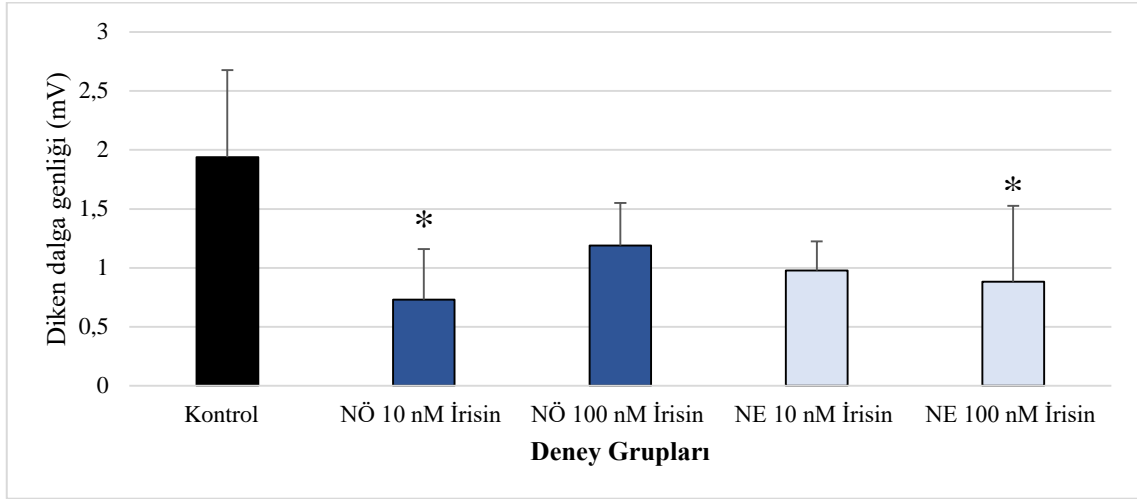
**Şekil 4. 42.** Tüm grupların 51-55. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

#### 4.1.6.12. İrisinin 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 56-60. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,004$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,005$ ) ve nöbet esnasında 100 nM irisin ( $P=0,016$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.38, Şekil 4.43).

**Tablo 4. 38.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
56-60	Kontrol	7	1,9374	0,7380	1,2708	3,4091	0,004 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7320	0,4277	0,4125	1,5650	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,1903	0,3610	0,9288	1,8656	
	NE 10 nM İrisin	7	0,9774	0,2486	0,7281	1,3931	
	NE 100 nM İrisin	7	0,8827	0,6422	0,0888	2,1687	



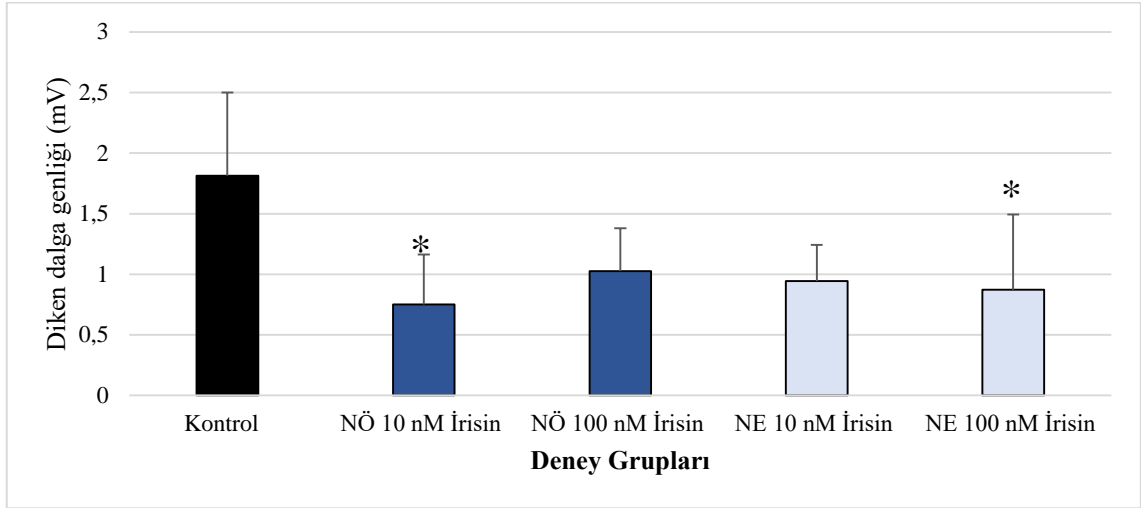
**Şekil 4. 43.** Tüm grupların 56-60. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P < 0,05$ ).

#### 4.1.6.13. İrisinin 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 61-65. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P = 0,009$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P = 0,008$ ) ve nöbet esnasında 100 nM irisin ( $P = 0,029$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.39, Şekil 4.44).

**Tablo 4. 39.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P < 0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
61-65	Kontrol	7	1,8122	0,6885	1,2148	3,1693	0,009 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7514	0,4124	0,3919	1,4650	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,0271	0,3530	0,7000	1,7669	
	NE 10 nM İrisin	7	0,9448	0,2988	0,5712	1,4763	
	NE 100 nM İrisin	7	0,8716	0,6225	0,0994	2,1281	



**Şekil 4. 44.** Tüm grupların 61-65. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P < 0.05$ ).

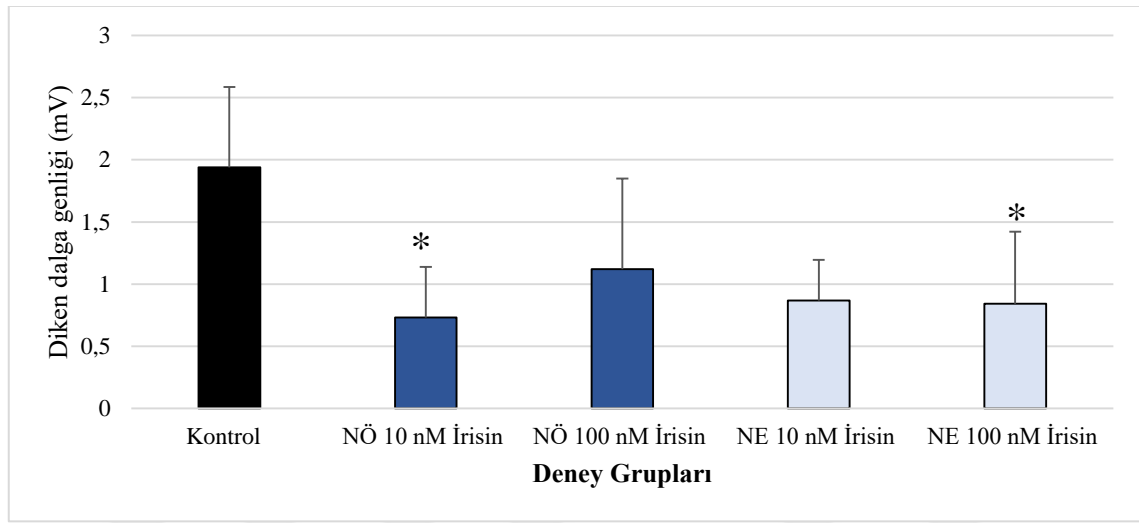
#### 4.1.6.14. İrisinin 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 66-70. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,007$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,005$ ) ve nöbet esnasında 100 nM irisin ( $P=0,045$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.40, Şekil 4.45).

**Tablo 4. 40.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde

edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
66-70	Kontrol	7	1,9378	0,6467	1,1829	3,1190	0,007 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7316	0,4065	0,4025	1,4510	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,1195	0,7302	0,6600	2,7395	
	NE 10 nM İrisin	7	0,8691	0,3261	0,4269	1,4481	
	NE 100 nM İrisin	7	0,8416	0,5796	0,1044	2,0069	



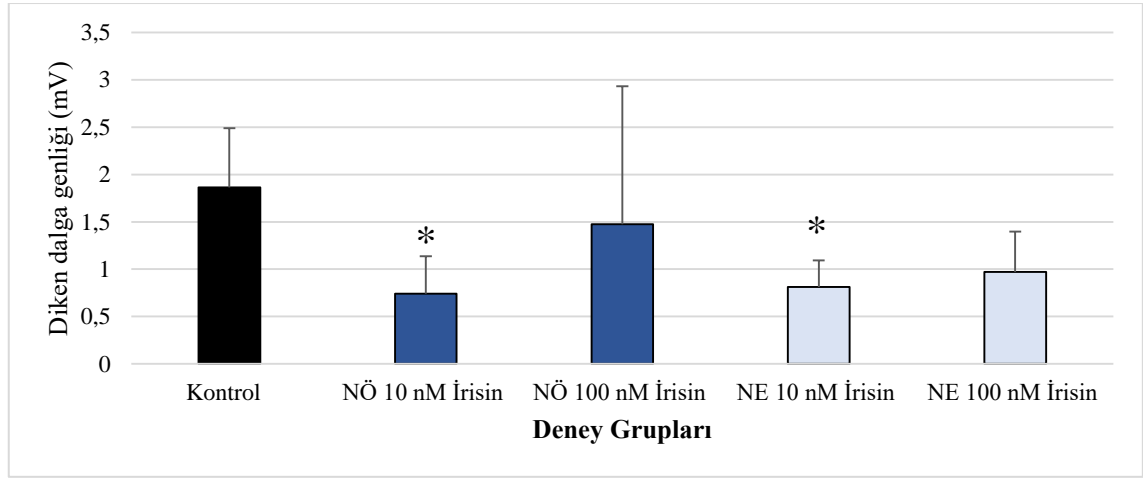
**Şekil 4. 45.** Tüm grupların 66-70. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

#### 4.1.6.15. İrisinin 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 71-75. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,009$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,008$ ) ve nöbet esnasında 10 nM irisin ( $P=0,032$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.41, Şekil 4.46).

**Tablo 4. 41.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
71-75	Kontrol	7	1,8625	0,6267	1,1104	2,9573	0,009 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7428	0,3937	0,3831	1,4750	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,4732	1,4595	0,6513	4,7150	
	NE 10 nM İrisin	7	0,8114	0,2801	0,4550	1,2919	
	NE 100 nM İrisin	7	0,9698	0,4262	0,5331	1,8781	



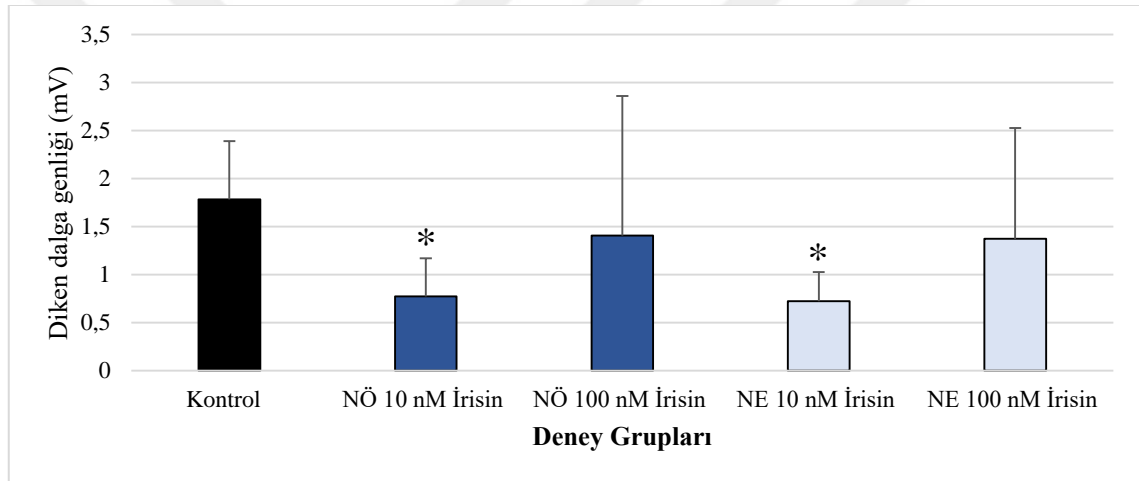
**Şekil 4. 46.** Tüm grupların 71-75. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

#### 4.1.6.16. İrisinin 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 76-80. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,009$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,017$ ) ve nöbet esnasında 10 nM irisin ( $P=0,015$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.42, Şekil 4.47).

**Tablo 4. 42.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
76-80	Kontrol	7	1,7827	0,6084	1,1619	2,9186	0,009 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7730	0,3978	0,3419	1,3400	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,4071	1,4539	0,6038	4,6388	
	NE 10 nM İrisin	7	0,7254	0,3003	0,3900	1,2469	
	NE 100 nM İrisin	7	1,3725	1,1528	0,5038	3,8956	



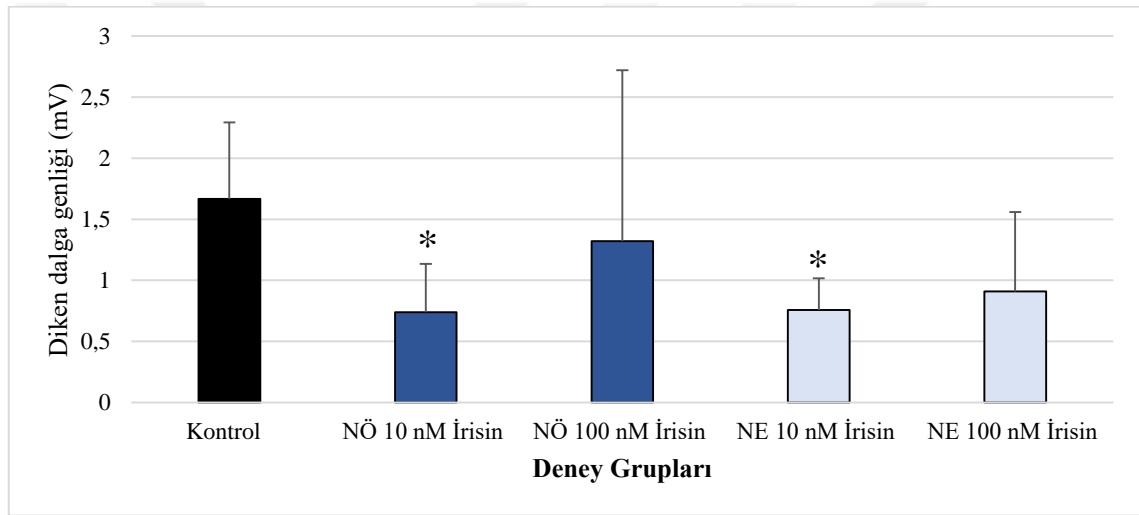
**Şekil 4. 47.** Tüm grupların 76-80. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

#### 4.1.6.17. İrisinin 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 81-85. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,017$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,023$ ) ve nöbet esnasında 10 nM irisin ( $P=0,048$ ) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.43, Şekil 4.48).

**Tablo 4. 43.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
81-85	Kontrol	7	1,6655	0,6256	1,1104	2,8717	<b>0,017<sup>a</sup></b>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7386	0,3966	0,3206	1,3625	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,3210	1,3981	0,5281	4,4531	
	NE 10 nM İrisin	7	0,7583	0,2590	0,4462	1,2356	
	NE 100 nM İrisin	7	0,9092	0,6491	0,0988	2,1756	



**Şekil 4. 48.** Tüm grupların 81-85. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

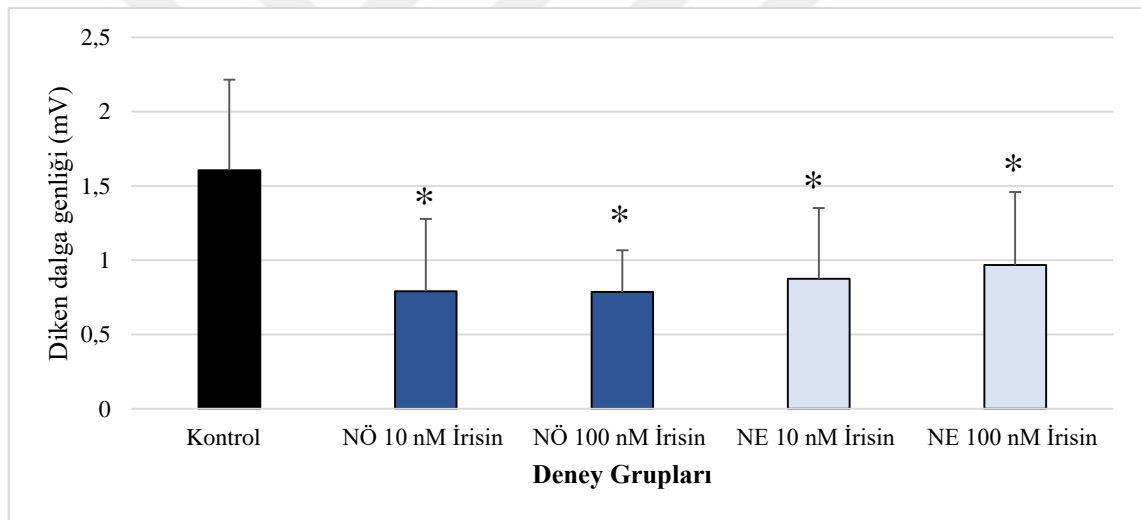
#### 4.1.6.18. İrisinin 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 86-90. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,038$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,010$ ), 100 nM irisin ( $P=0,007$ ), nöbet esnasında 10 nM irisin ( $P=0,013$ ) ve 100 nM irisin ( $P=0,030$ )

gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.44, Şekil 4.49).

**Tablo 4. 44.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ( $P<0,05$ ) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
86-90	Kontrol	7	1,6044	0,6099	1,0870	2,7898	0,038 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7916	0,4861	0,3369	1,4197	
	NÖ 100 nM İrisin	7	0,7863	0,2798	0,4456	1,0850	
	NE 10 nM İrisin	7	0,8746	0,4763	0,3181	1,6550	
	NE 100 nM İrisin	7	0,9686	0,4910	0,5575	2,0069	



**Şekil 4. 49.** Tüm grupların 86-90. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir ( $P<0,05$ ).

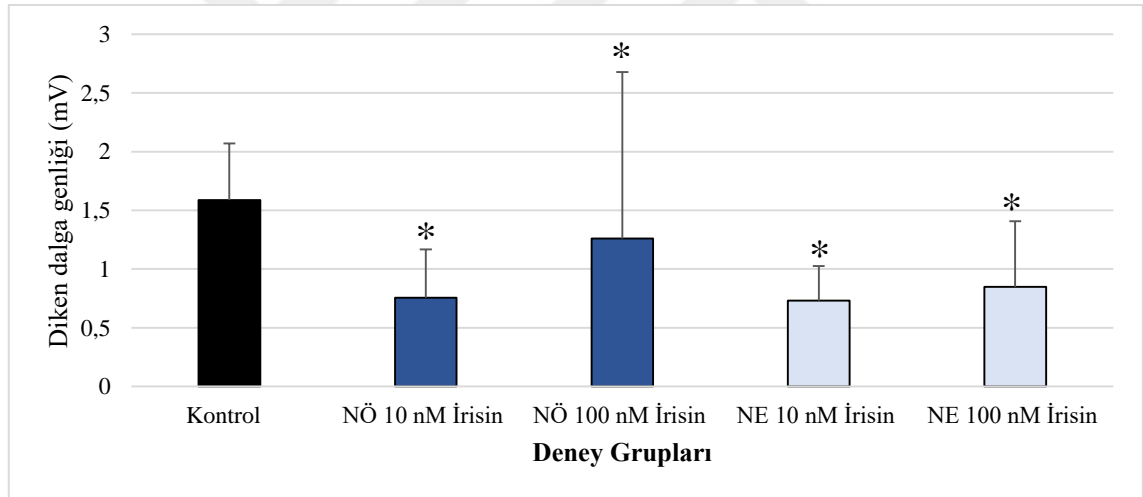
#### 4.1.6.19. İrisinin 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 91-95. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $P=0,032$ ). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin ( $P=0,007$ ), 100

nM irisin (0,025), nöbet esnasında 10 nM irisin (P=0,005) ve 100 nM irisin (P=0,022) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.45, Şekil 4.50).

**Tablo 4. 45.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
91-95	Kontrol	7	1,5860	0,4826	1,0175	2,4457	0,032 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,7550	0,4118	0,2950	1,3400	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,2603	1,4170	0,4244	4,4197	
	NE 10 nM İrisin	7	0,7322	0,2948	0,3837	1,3062	
	NE 100 nM İrisin	7	0,8482	0,5581	0,0831	1,9131	



**Şekil 4. 50.** Tüm grupların 91-95. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0,05).

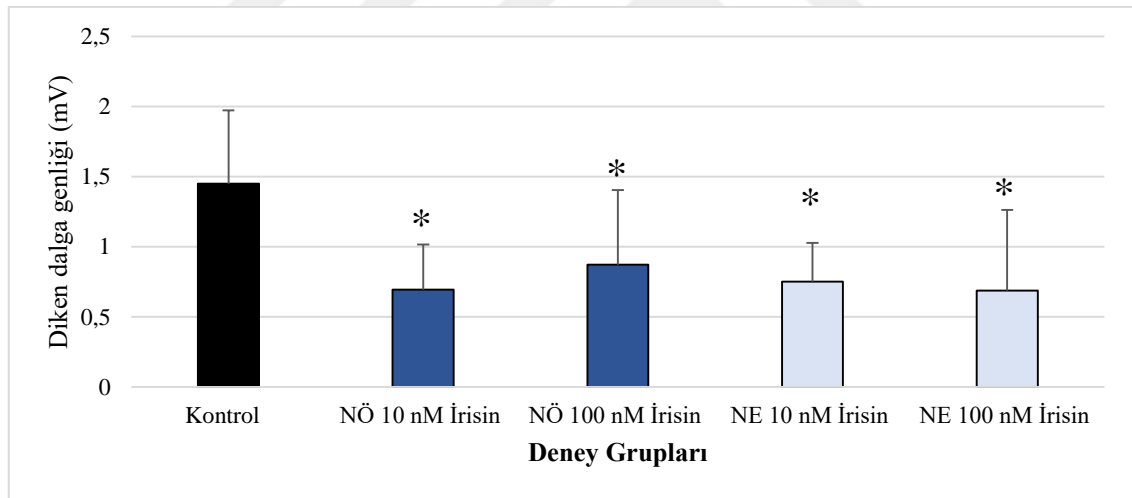
#### 4.1.6.20. İrisinin 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 96-100. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,034). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar

çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,007), 100 nM irisin (0,037), nöbet esnasında 10 nM irisin (P=0,018) ve 100 nM irisin (P=0,006) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.46, Şekil 4.51).

**Tablo 4. 46.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
96-100	Kontrol	7	1,4496	0,5236	0,9233	2,4403	0,034 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,6953	0,3214	0,3438	1,2110	
	NÖ 100 nM İrisin	7	0,8718	0,5316	0,3581	1,9146	
	NE 10 nM İrisin	7	0,7512	0,2774	0,4562	1,2819	
	NE 100 nM İrisin	7	0,6866	0,5755	0,1000	1,8025	



**Şekil 4. 51.** Tüm grupların 96-100. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

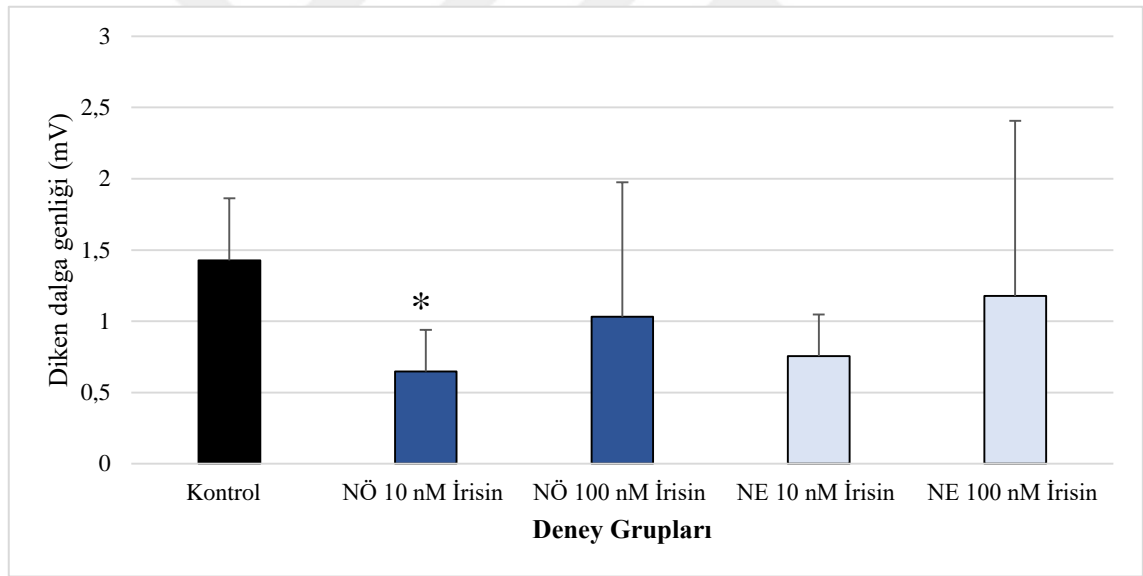
#### 4.1.6.21. İrisinin 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Grumlardan alınan veriler incelendiğinde, 101-105. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,028). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar

çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,016) grubunun diken dalga genliği ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.47, Şekil 4.52).

**Tablo 4. 47.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
101-105	Kontrol	7	1,4261	0,4373	1,0319	2,2031	<b>0,028<sup>a</sup></b>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,6467	0,2922	0,3287	1,2000	
	NÖ 100 nM İrisin	7	1,0307	0,9450	0,2869	3,1069	
	NE 10 nM İrisin	7	0,7554	0,2923	0,4237	1,3138	
	NE 100 nM İrisin	7	1,1777	1,2279	0,5194	3,9195	



**Şekil 4. 52.** Tüm grupların 101-105. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

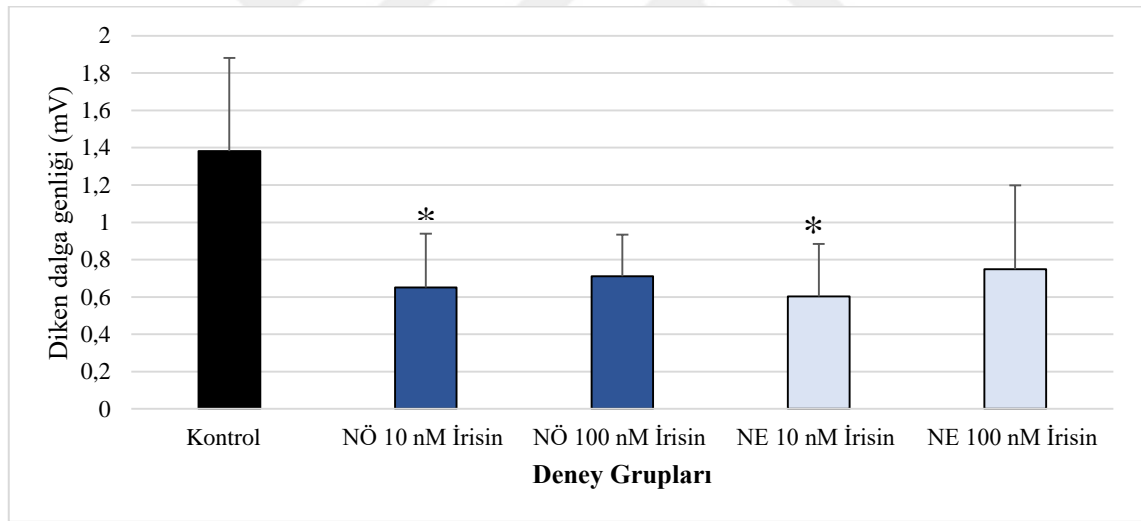
#### 4.1.6.22. İrisinin 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 106-110. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,017). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar

çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,035) ve nöbet esnasında 10 nM irisin (P=0,029) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.48, Şekil 4.53).

**Tablo 4. 48.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
106-110	Kontrol	7	1,3816	0,4991	0,8610	2,2418	0,017 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,6512	0,2871	0,3569	1,1600	
	NÖ 100 nM İrisin	7	0,7118	0,2217	0,4881	1,0719	
	NE 10 nM İrisin	7	0,6031	0,2812	0,2431	1,1387	
	NE 100 nM İrisin	7	0,7487	0,4495	0,1522	1,6069	



**Şekil 4. 53.** Tüm grupların 106-110. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

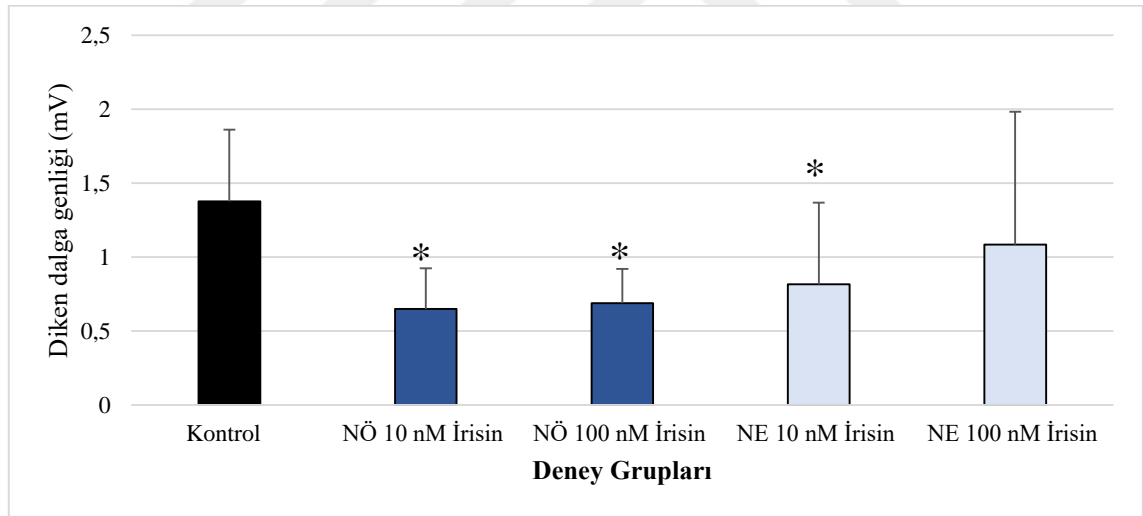
#### 4.1.6.23. İrisinin 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 111-115. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak

anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,029). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,006), 100 nM irisin (P=0,007) ve nöbet esnasında 10 nM irisin (P=0,016) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.49, Şekil 4.54).

**Tablo 4. 49.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
111-115	Kontrol	7	1,3773	0,4841	0,9743	2,3142	0,029 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,6497	0,2752	0,3525	1,1600	
	NÖ 100 nM İrisin	7	0,6880	0,2323	0,4144	1,0613	
	NE 10 nM İrisin	7	0,8169	0,5505	0,3956	2,0000	
	NE 100 nM İrisin	7	1,0848	0,8984	0,1410	2,9162	



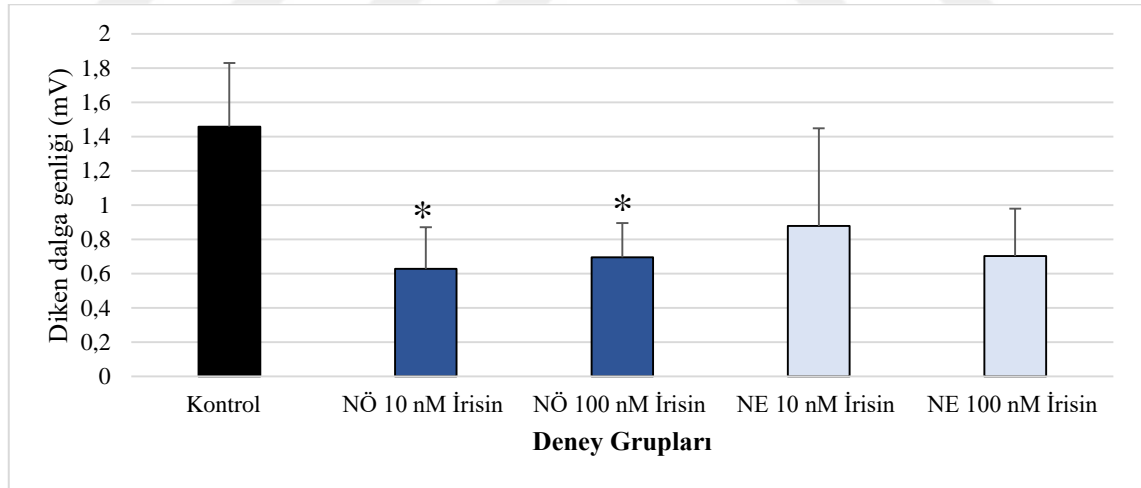
**Şekil 4. 54.** Tüm grupların 111-115. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#### 4.1.6.24. İrisinin 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 116-120. dakikalarda gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (P=0,005). Bu farklılığı oluşturan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile incelendiğinde nöbet öncesi 10 nM irisin (P=0,004) ve 100 nM irisin (P=0,032) gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.50, Şekil 4.55).

**Tablo 4. 50.** Penisilin uygulanması sonrası tüm grupların 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliği (mV) yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiki değerler. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0,05) ifade etmektedir.

Zaman Periyodu (dakika)	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
116-120	Kontrol	7	1,4581	0,3714	1,0340	2,2326	0,005 <sup>a</sup>
	NÖ 10 nM İrisin	7	0,6281	0,2440	0,4188	1,0900	
	NÖ 100 nM İrisin	7	0,6960	0,2000	0,4950	1,0219	
	NE 10 nM İrisin	7	0,8785	0,5707	0,3837	2,1019	
	NE 100 nM İrisin	7	0,7023	0,2779	0,2745	1,1368	



**Şekil 4. 55.** Tüm grupların 116-120. dakikalar arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine (mV) ait ortalama değerleri. \* ile işaretli değerler kontrol grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde bir grup nöronun anormal ve aşırı elektriksel deşarjlarından kaynaklı nörolojik bir rahatsızlıktır. Epilepsi, fizyolojik fonksiyonları, biyolojik ritmi, yaşam kalitesini ve sağlık durumunu önemli ölçüde etkileyen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir. Fiziksel egzersiz; epileptiform deşarjları azaltmak, nöbet sıklığını azaltmak, kardiyorespiratuar zindeliği arttırmak, kas gücünü arttırmak, daha iyi psikolojik ve sağlık koşullarını teşvik etmek için alternatif bir tedavi olarak yaygın olarak önerilmiştir<sup>232</sup>.

Böstrom ve arkadaşları tarafından fibronektin tip III domain 5'in (FNDC5) bir ürünü olan irisin adında yeni bir hormon tanımlanmıştır. Enerji metabolizmasıyla ilgili birçok biyolojik programa aracılık eden transkripsiyonel bir koaktivatör olan PGC1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$  koaktivator-1  $\alpha$ ) gen ekspresyonu FNDC5 gen ekspresyonundaki artışı uyarır. İrisin oluşumu temel olarak PGC1 $\alpha$  tarafından indüklenir<sup>201</sup>. İrisin başlangıçta, beyaz yağ dokunun kahverengileşmesini sağlayarak enerji ve glikoz homeostazını iyileştirmek için egzersiz sırasında artan, iskelet kası kaynaklı bir miyokin olarak tanımlanmıştır. Ayrıca beyin dahil olmak üzere çeşitli doku ve organlar tarafından da salındığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İrisinin beyin fonksiyonu üzerindeki etkilerini araştıran yeni kanıtlar mevcuttur. İrisin, iskemiye bağlı nöronal yaralanmaya karşı koruyucu rolüne ek olarak nöronal farklılaşma, metabolizma ve enerji tüketiminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır<sup>23</sup>.

Birçok araştırmacı tarafından fiziksel aktivite aracısı olarak görülen irisin son yıllarda kapsamlı olarak incelenmiştir. Çok sayıda çalışmada irisin düzeylerinin egzersizle yükseldiği<sup>233-237</sup> gösterilmiştir. Sıçanlarda direkt SSS'ne verilen irisinin hareket kabiliyeti ve metabolik aktiviteyi arttığı gösterilmiştir<sup>238</sup>. Yapılan bazı araştırmalarda irisinin nöroprotektif rolleri gösterilmiştir<sup>15-20</sup>. Ayrıca irisinin nörodejeneratif bozuklukların deneysel modellerinde hafıza geliştirme ve sinaptik yeniden modellemede dikkate değer özellikler gösterdiği ifade edilmiştir<sup>16,17,21</sup>. Yapılan bir başka çalışmada ise irisinin hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak beyin hasarını hafifletebileceği ve ayrıca fokal serebral iskemi/reperfüzyondan sonra kan-beyin bariyerini bozulmaya karşı koruyabileceği gösterilmiştir<sup>22</sup>. Buna paralel olarak, Li ve

arkadaşları, Akt ve ERK1/2 sinyal yollarını aktive ederek, irisinin iskemi kaynaklı nöronal yaralanmayı azaltabileceğini göstermiştir. Ek olarak irisin uygulanması sonrası oksidatif stres parametrelerinin seviyelerinde azalma gözlenmiştir<sup>20</sup>.

İnflamasyonun; nöronal hipereksitabilite ve nöbetleri arttırdığı deneysel çalışmalarda bildirilmiştir<sup>24</sup>. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmayla irisinin antienflamatuar özelliklere sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır<sup>25-29</sup>. İrisin tedavisi uygulanan deneysel bir modelde inflamasyonun azaldığı ve bu tedavinin yapıyı eski haline getirerek iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>29</sup>. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini azaltarak makrofaj aktivitesini modüle ettiğini gösteren kanıtlar mevcuttur<sup>28</sup>. İrisin seviyesi, nöbet kaynaklı nöroinflamasyona karşı koruyucu bir mekanizma olarak yükseltilebilir<sup>23</sup>. Yapılan çalışmalarda irisinin antienflamatuar özelliklerinin yanında hipoksi, oksidatif stres ve apoptoza karşı koruyucu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir<sup>239,240</sup>.

İrisin ekspresyonu, nöropatik ağrıyı baskılayan<sup>241,242</sup> majör bir inhibitör nörotransmitter olan GABA salgılayan GABAerjik hücrelerde zengindir<sup>218</sup>. Egzersiz, dolaşımdaki GABA'yı artırır<sup>243</sup> ve glutamik asit dekarboksilaz düzeyindeki azalmayı önler, bu da glutamatın sinir sisteminde GABA'ya dekarboksilasyonunu katalize eder<sup>244</sup>. Bazı çalışmalarda egzersizin GABA sinyalini desteklediği bildirilse de<sup>245-247</sup>, irisinin GABA yolunu nasıl düzenlediği belirsizliğini korumaktadır ve bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>248</sup>.

Elhady ve ark. tarafından yapılan çalışmada epilepsili çocuklarda özellikle de kontrolsüz nöbetleri olanlarda serum irisin düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>23</sup>. Erkeç ve ark. pentilentetrazole (PTZ) ile oluşturdukları nöbetlerde, serum ve beyin FNDC5 / irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir<sup>30</sup>.

Epileptik nöbetlerin patofizyolojisinin değerlendirilmesi ve yeni anti-epileptik etkili moleküllerin araştırılması için deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir<sup>150</sup>. Bu modeli tercih etme nedenimiz irisinin penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli üzerindeki etkilerinin daha önce gösterilmemiş olmasıdır ve çalışmamız bu yönüyle de orijinaldir. Penisilin, GABAA reseptör inhibisyonuyla glutamat salınımını artırarak ritmik epileptiform deşarjlara yol açar<sup>12</sup>. Bunun olası mekanizması PGC1- $\alpha$ 'nın dolaşımdaki GABA konsantrasyonunu artırması ve aynı maddenin NMDA (N-Metil-

D-aspartat) reseptör aktivitesini azaltarak ve astrositlerde glutamat reuptake'ni artırarak anti-glutaminerjik etki göstermesidir.<sup>243,249</sup>.

Yapılan bu çalışmada penisilin modeli deneysel epilepside farklı dozlarda (10 nM ve 100 nM) akut olarak uygulanan irisinin etkileri incelenmiştir. Literatürde irisinin epileptik nöbetler üzerindeki etkilerinin elektrofizyolojik olarak araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır ve bu yönüyle çalışmamız ilk araştırma olma özelliği taşımaktadır.

Penisilin ile epileptiform aktivite oluşturulan sıçanlardan alınan ECoG kayıtlarında gruplar; latens, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genlikleri bakımından karşılaştırılmıştır. Epileptiform aktivite latens ortalama değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Nöbet öncesi 10 nM (722,8 sn) ve 100 nM (509,2 sn) irisin uygulanan grupların ilk epileptik aktivite başlama latenslerinin kontrol grubuna (282,5 sn) geciktiği gözlenmiştir. Bu gecikme doz oranlarına göre farklılıklar göstermiş olup epileptik aktivite başlama latensini en fazla geciktiren grubun 10 nM irisin grubu olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı (6-10 ve 81-85. dakikalar hariç olmak üzere) ve diken dalga-genliği (0-5. dakikalar hariç) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Elde edilen tüm veriler zamana bağlı olarak farklı periyotlardaki kayıtlardan oluşmaktadır. Ancak literatürde irisinin epileptiform aktivite üzerine etkilerinin elektrofizyolojik olarak incelenmemiş olmasından dolayı mevcut verilerimiz karşılaştırılamamıştır. Latens, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genlikleri değişimlerini elektrofizyolojik olarak incelediğimiz bu çalışmamızda elde edilen bulguların literatüre önemli bir katkı sunacağı düşünülmektedir.

Çalışmada 21-25. dakikalarda nöbet öncesi 10 nM irisin uygulanan grupta ölçülen diken dalga genliği ortalamasının nöbet öncesi 100 nM irisin uygulanan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu farklılıklar nöbet öncesi 10 nM irisinin, 100 nM irisine göre epilepsiyi baskılayıcı etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Kayıtların sonlarına doğru yaklaştıkça 111-120. dakikalar arasında nöbet öncesi 10 nM irisin uygulanan grupta ölçülen diken dalga sayısı ortalamasının nöbet esnasında 100 nM irisin uygulanan gruba göre daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $P < 0,05$ ). Bu farklılık nöbet öncesi uygulanan 10 nM irisin grubunun, nöbet esnasında uygulanan 100 nM irisine göre epilepsiyi baskılayıcı yönde etki

gösterebileceğini düşündürebilir. Ek olarak 116-120. dakikalarda nöbet öncesi 100 nM irisin uygulanan grupta ölçülen diken dalga sayısı ortalamasının nöbet esnasında 100 nM irisin uygulanan gruba göre daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ( $P<0,05$ ). Bu farklılık da nöbet öncesi uygulanan 100 nM irisin grubunun, nöbet esnasında uygulanan 100 nM irisine göre epilepsiyi baskılayıcı etki gösterdiğini düşündürebilir.

Bizim çalışmamızda irisinin, penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde ilk epileptik aktivite başlama latensini uzattığı, diken dalga sayısı ve genliğini azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar irisinin antiepileptik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sunulan bulgular irisinin antiepileptik etkili olabileceğini göstermektedir. Epilepside irisinin etkinliğinin belirlenmesi için 10 nM ve 100 nM arasındaki doz değerlerinin çalışılarak desteklenmesi gerekmektedir. Moleküler düzeyde değişimi göstermek için biyokimyasal analizlerin yapıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Akdağ G, Algın Dİ, Erdiñç OO. Epilepsi. Osmangazi Tıp Dergisi. 2016;38(1):35-41.
2. Johnson EL. Seizures and epilepsy. Med Clin North Am. 2019;103(2):309-324.
3. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 23. Baskı. (Gökbel H, ed.). Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.
4. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. Seizure Eur J Epilepsy. 2018;56:67-72.
5. Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 13. Baskı. (Çağlayan Yeğen B, ed.). Güneş Tıp Kitabevleri; 2017.
6. Erdoğan MA, Erbaş O. Pentilentetrazol ile sıçanlarda oluşturulan deneysel epilepsi modelinde oksolamin sitratın antikonvulsan etkisi. Sdü Sağlık Bilim Dergisi. 2020;11(1):92-99.
7. Ak Sonat F. Antiepileptic drugs and the importance of topiramate which is a new antiepileptic on epilepsy treatment. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakülte Dergisi. 2009;15(6):987-992.
8. Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T. Action of antiepileptic drugs on neurons. Brain Dev. 2020;42(1):2-5.
9. Zarbakhsh S, Safari M, Aldaghi MR, Sameni HR, Ghahari L, Lagmouj YK, Jaberi KR, Parsaie H. Irisin protects the substantia nigra dopaminergic neurons in the rat model of parkinson's disease. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2019;22(7):722-728.
10. Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi. 1997;14(3):147-186.
11. Ate U, Baka M, Uyanıklı Y, Yurtseven M. Epileptik nöbet geçiren gebe sıçanların yenidoğanlarında karaciğer dokusunun histolojik incelenmesi. Ege Tıp Dergisi. 2004;43(2):73-77.
12. Erfanparast A, Tamaddonfard E. Effects of intracortical microinjection of vitamin B12 on penicillin-induced epileptiform activity in rats. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2015;75(2):200-207.
13. Erdal A, Genç F, Türk CÇ, Kutlu G, Biçer Gömceli Y. Efficacy of vagal nerve stimulation in adult patients; experience of a young epilepsy outpatient clinic. J Turkish Epilepsi Soc. 2019;26(1):7-11.
14. Taşkıran E, Bebek N. Drug resistance and resistance mechanisms in epilepsy. J Turkish Epilepsi Soc. 2015;21(2):43-53.
15. Wu H, Guo P, Jin Z, Li X, Yang X, Tang C, Wang Y, Ke J. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. Cytokine. 2019;122:2-6.

16. Tu T, Yin S, Pang J, Pang J, Zhang X, Zhang L, Zhang Y, Xie Y, Guo K, Chen L, Peng J, Jiang Y. Irisin contributes to neuroprotection by promoting mitochondrial biogenesis after experimental subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13:1-15.
17. Lourenco MV, Frozza RL, Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, Gonçalves RA, Clarke JR, Beckman D, Staniszewski A, Berman H, Guerra LA, Forny-Germano L, Meier S, Wilcock DM, Souza JM, Alves-Leon S, Prado VF, Prado MAM, Abisambra JF, Tovar-Moll F, Mattos P, Arancio O, Ferreira ST, Felice FG. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in alzheimer's models. *Nat Med*. 2019;25(1):165-175.
18. Asadi Y, Gorjipour F, Behrouzifar S, Vakili A. Irisin Peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke. *Neurochem Res*. 2018;43(8):1549-1560.
19. Tu WJ, Qiu HC, Cao JL, Liu Q, Zeng XW, Zhao JZ. Decreased concentration of irisin is associated with poor functional outcome in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1158-1167.
20. Li DJ, Li YH, Yuan H Bin, Qu LF, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017;68:31-42.
21. Kim OY, Song J. The role of irisin in alzheimer's disease. *J Clin Med*. 2018;7(11):407.
22. Guo P, Jin Z, Wu H, Li X, Ke J, Zhang Z, Zhao Q. Effects of irisin on the dysfunction of blood-brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Brain Behav*. 2019;9(10):1-9.
23. Elhady M, Youness ER, Gafar HS, Abdel Aziz A, Mostafa RSI. Circulating irisin and chemerin levels as predictors of seizure control in children with idiopathic epilepsy. *Neurol Sci*. 2018;39(8):1453-1458.
24. Yıldırım M, Değirmenci U, Yalın S. Epilepside inflamasyonun rolü. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;12(3):525-533.
25. Xiong XQ, Geng Z, Zhou B, Zhang F, Han Y, Zhou YB, Wang JJ, Gao XY, Chen Q, Li YH, Kang YM, Zhu GQ. FNDC5 attenuates adipose tissue inflammation and insulin resistance via AMPK-mediated macrophage polarization in obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2018;83:31-41.
26. Myint PK, Ito A, Appiah MG, Obeng G, Darkwah S, Kawamoto E, Gaowa A, Park EJ, Shimaoka M. Irisin supports integrin-mediated cell adhesion of lymphocytes. *Biochem Biophys Reports*. 2021;26:1-8.
27. Buscemi S, Corleo D, Vasto S, Buscemi C, Barile AM, Rosafio G, Randazzo C, Currenti W, Galvano F. Serum irisin concentrations in severely inflamed patients. *Horm Metab Res*. 2020;52(4):246-250.
28. Mazur-Bialy AI. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life Sci*. 2017;176:21-25.
29. Anand Narayanan S, Metzger CE, Bloomfield SA, Zawieja DC. Inflammation-

- induced lymphatic architecture and bone turnover changes are ameliorated by irisin treatment in chronic inflammatory bowel disease. *Faseb J.* 2018;32(9):4848-4861.
30. Ergul Erkeç O, Algul S, Kara M. Evaluation of ghrelin, nesfatin-1 and irisin levels of serum and brain after acute or chronic pentylentetrazole administrations in rats using sodium valproate. *Neurol Res.* 2018;40(11):923-929.
  31. Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems.* 9th ed. Cengage Learning, Boston, 2015.
  32. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science.* 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000.
  33. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fizyoloji.* 5. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008.
  34. Taner D. *Fonksiyonel Nöroanatomi.* 20. Baskı. Odtü Yayıncılık, Ankara, 2018.
  35. Ziylan T, Murshid KA. Korteksin anatomik yapısı ve fonksiyonel alanları. *Genel Tıp Dergisi.* 2000;10(2):87-91.
  36. Friedman R. Measurements of neuronal morphological variation across the rat neocortex. *Neurosci Lett.* 2020;734:1-6.
  37. Shepherd GM. *The Synaptic Organization of the Brain.* 5th ed. Oxford University Press, New York, 2004.
  38. Öber A, Turgay İzzetoğlu G. *Histoloji.* 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2018.
  39. Watson C, Kirkcaldie M, Paxinos G. *The Brain: An Introduction to Functional Neuroanatomy.* 1th ed. Elsevier, USA, 2010.
  40. Lodato S, Arlotta P. Generating Neuronal diversity in the mammalian cerebral cortex. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2015;31(1):699-720.
  41. Andjelic S, Gallopin T, Cauli B, Hill EL, Roux L, Badr S, Hu E, Tamás G, Lambolez B. Glutamatergic nonpyramidal neurons from neocortical layer VI and their comparison with pyramidal and spiny stellate neurons. *J Neurophysiol.* 2009;101(2):641-654.
  42. Nieuwenhuys R. The neocortex-an overview of its evolutionary development, structural organization and synaptology. *Anatomy and Embryology.* 1994;190(4):307-337.
  43. Wang Y, Toledo-Rodriguez M, Gupta A, Wu C, Silberberg G, Luo J, Markram H. Anatomical, physiological and molecular properties of Martinotti cells in the somatosensory cortex of the juvenile rat. *J Physiol.* 2004;561(1):65-90.
  44. Rudy B, Fishell G, Lee SH, Hjerling-Leffler J. Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons. *Dev Neurobiol.* 2011;71(1):45-61.
  45. Bora İH, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi.* 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2018.

46. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472.
47. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
48. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 2010;17(1):103-108.
49. Vatanoglu-Lutz EE, Ataman AD, Biçer S. Medicine in stamps: history of epilepsy (the sacred disease) through philately. *J Neurol Sci*. 2016;33(4):515-525.
50. Ali R, Connolly ID, Feroze AH, Awad AJ, Choudhri OA, Grant GA. Epilepsy: a disruptive force in history. *World Neurosurg*. 2016;90:685-690.
51. Kağnıcı G. Sakat bedenin kökenleri: eski mezopotamya’da sakatlık. *Tarih Araştırmaları Dergisi*. 2018;37(64):369-394.
52. Stol M. *Epilepsy in Babylonia*. Groningen:STYX Publication; 1993.
53. Eadie MJ. Epilepsy-from the sakikku to hughlings jackson. *J Clin Neurosci*. 1995;2(2):156-162.
54. Longrigg J. Epilepsy in ancient greek medicine the vital step. *Seizure*. 2000;9(1):12-21.
55. Howell E. Epilepsy stigma: Moving from a global problem to a global solution. *Seizure*. 2010;19(10):628-629.
56. Leake CD. *The Old egyptian medical papyri*. University of Kansas Press; 1952.
57. Manyam BV. Epilepsy in ancient India. *Epilepsia*. 1992;33(3):473-475.
58. Lai C, Lai YC. History of epilepsy in chinese traditional medicine. *Epilepsia*. 1991;32(3):299-302.
59. Hughes JR. Dictator Perpetuus: Julius Caesar-did he have seizures? If so, what was the etiology? *Epilepsy Behav*. 2004;5(5):756-764.
60. Panteliadis CP, Vassilyadi P, Fehlert J, Hagel C. Historical documents on epilepsy: from antiquity through the 20th century. *Brain Dev*. 2017;39(6):457-463.
61. Brigo F, Trinka E, Brigo B, Bragazzi NL, Ragnedda G, Nardone R, Martini M. Epilepsy in hildegard of bingen’s writings: a comprehensive overview. *Epilepsy Behav*. 2018;80:135-143.
62. Ercilasun AB, Akkoyunlu Z. *Kâşgarlı Mahmud Dîvânü Lugâti’t-Türk*. 1. Baskı. Türk Dil Kurumu Yayınları, Ankara, 2014.
63. Cross JH, Vezyroglou K. Selecting the right paediatric patient for epilepsy surgery. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)*. 2017;27(6):287-291.

64. Shorvon S. The evolution of epilepsy theory and practice at the national hospital for the relief and cure of epilepsy, queen square between 1860 and 1910. *Epilepsy Behav.* 2014;31:228-242.
65. Caton R. The electric currents of the brain. *Am J EEG Technol.* 1970;10(1):12-14.
66. Berger H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1929;87(1):527-570.
67. Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients. *Seizure.* 2016;41:191-195.
68. Karbowski K. Sixty years of clinical electroencephalography. *Eur Neurol.* 1990;30(3):170-175.
69. Ertekin C. Klinik nörofizyoloji'nin tarihsel gelişimi. *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi.* 1995;5(1):1-4.
70. Sander JWAS. The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia.* 1997;38(5):614-618.
71. Kocatürk İ, Özdemir G. A study on the prevalance of epilepsy in the provincial center of Erzurum. *Turk Noroloji Dergisi.* 2019;25(1):7-11.
72. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011;77(10):1005-1012.
73. Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossio OH, Danesi MA, Dumas M, Meinardi H, Ordinario A, Senanayake N, Shakir R, Sotelo J. Epilepsy in the tropics: I. epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia.* 1996;37(11):1121-1127.
74. Ersoy A, Tanoğlu C, Yaşar H, Özdemir Gültekin T. Demographic and clinical characteristics of patients with epilepsy admitting to neurology outpatient clinic of erzincan university mengucek gazi training and research hospital. *Turkish J Neurol.* 2018;24(4):298-307.
75. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population based studies using identical protocols. *Epilepsia.* 1997;38(6):716-722.
76. Topalkara K, Akyüz A, Sümer H, Bekar D, Topaktaş S, Dener Ş. An epilepsy prevalence study performed using stratified sampling method among urban residents of Sivas. *Epilepsi.* 1999;5(1):24-29.
77. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluoçay M, Savrun FK, Özdemir H, Çağatay P. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia.* 1999;40(5):637-642.
78. Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, Ozel S. Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. *Seizure.* 2002;11(6):397-401.
79. Aydın A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure.* 2002;11(6):392-396.

80. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271-274.
81. Şahin A, Bolayır E, Sumer H, Taş A, Mollaoğlu M, Dener S. Epidemiologic evaluation of epileptic and nonepileptic seizures in Sivas region of Middle Anatolia. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2004;11(2):97-102.
82. Çalışır N, Bora I, Irgil E, Boz M. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia*. 2006;47(10):1691-1699.
83. Velioglu SK, Bakirdemir M, Can G, Topbas M. Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. *Epileptic Disord*. 2010;12(1):22-37.
84. Tekeli H, Yasar H, Kendirli MT, Senol MG, Ozdag F, Saracoglu M. The prevalence of epilepsy in young turkish males. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2012;18(1):1-6.
85. Kılınçer A, Erdoğan Ç, Ergin A, Acar G, Şahiner T. The prevalence of epilepsy in Denizli city center. *Pamukkale Med J*. 2012;5(3):110-114.
86. Topbaş M, Özgün Ş, Sönmez MF, Aksoy A, Çan G, Yavuz Yılmaz A, Çan E. Epilepsy prevalence in the 0-17 age group in Trabzon, Turkey. *Iran J Pediatr*. 2012;22(3):344-350.
87. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri city center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure*. 2014;23(9):708-716.
88. Sander JW a S, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies methodological issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433-443.
89. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-458.
90. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991;32(4):429-445.
91. Beghi E, Giussani G. Aging and the epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2018;51:216-223.
92. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: A prospective study. *Lancet Neurol*. 2005;4(10):627-634.
93. Dogui M, Jallon P, Tamallah J Ben, Sakly G, Trabelsi MA, Khalifa K, Yacoub M, Abroug S. Episousse: Incidence of newly presenting seizures in children in the region of sousse, Tunisia. *Epilepsia*. 2003;44(11):1441-1444.
94. Forsgren L. Prospective Incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia*. 1990;31(3):292-301.
95. Shakirullah, Ali N, Khan A, Nabi M. The Prevalence, incidence and etiology of epilepsy. *Int J Clin Exp Neurol*. 2014;2(2):29-39.
96. Sayehmiri K, Tavan H, Sayehmire F, Mohamadi I. Prevalence of epilepsy in iran

- using meta-analysis and systematic review. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(4):9-17.
97. Kotsopoulos IAW, Van Merode T, Kessels FGH, De Krom MCTFM, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002;43(11):1402-1409.
  98. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of stroke in the parsi community of bombay. *Epilepsia*. 1988;29(2):111-115.
  99. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(6):956-960.
  100. Balal M, Demir T, Aslan K, Bozdemir H. Adana il merkezinde epilepsi prevalansı ve sosyodemografik faktörlerle ilişkisi. *Turkish J Fam Med Prim Care*. 2017;11(1):20-20.
  101. Yaman M, Şahin Ş, Yeni SN, Karaağaç N. Sporadik ve ailevi epilepsilerde etiyolojik risk faktörü karşılaştırması. *Fırat Tıp Dergisi*. 2007;12(2):121-123.
  102. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685.
  103. Senanayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71(2):247-258.
  104. Shneker BF, Fountain NB, Orlowski JM. Epilepsy. *Disease a Month*. 2003;49(7):426-478.
  105. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Orn Tomson T, Wiebe S, Zhang Y, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
  106. Whelan CD, Altmann A, Jahanshad N, Hibar D. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide enigma study. *Brain*. 2018;141(2):391-408.
  107. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(1):47-62.
  108. Ferraro TN, Dlugos DJ, Buono RJ. Role of genetics in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(12):1789-1800.
  109. Orsini A, Zara F, Striano P. Recent advances in epilepsy genetics. *Neurosci Lett*. 2018;667:4-9.
  110. Şahin E, Bebek N. Epilepsi'de genetik. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*. 2017;10(1):11-16.
  111. Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic Disord*. 1999;1(1):7-19.

112. Lopes-Cendes I. The genetics of epilepsies. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:33-39.
113. Abad R, Vilaplana F, Fernandez J. Genetic causes of epilepsy. *Neurologist*. 2007;13(6):47-51.
114. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):211-234.
115. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(7):600-609.
116. Pascual JM, Campistol J, Gil-Nagel A. Epilepsy in inherited metabolic disorders. *Neurologist*. 2008;14(6):2-14.
117. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, Nardecchia F, Nicita F, Ursitti F, Marra F, Paolino MC, Spalice A. Metabolic epilepsy: An update. *Brain Dev*. 2013;35(9):827-841.
118. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: What do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disord*. 2018;20(2):77-87.
119. Commission on Classification and Terminology of The International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
120. Commission on Classification and Terminology of The International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-399.
121. Engel J. ILAE commission report a proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
122. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-1568.
123. Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol*. 2010;9(5):459-461.
124. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;139:73-79.
125. Fisher RS, Cross JH, Souza CD, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Mosh SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Arcia Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-542.
126. Lehnertz K, Bialonski S, Horstmann MT, Krug D, Rothkegel A, Staniek M, Wagner T. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks. *J Neurosci Methods*. 2009;183(1):42-48.
127. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: The link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. *J Child Neurol*. 2009;24(8):15-23.

128. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):1-18.
129. Akyüz E, Mega Tiber P. İçeri Doğrultucu potasyum kanalları ve epilepsi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2017;14(2):141-149.
130. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi oluşum mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2011;3(3):42-45.
131. Bhat MA, Guru SA, Mir R, Waza AA, Zuberi M, Sumi MP, Bodeliwala S, Puri V, Saxena A. Association of GABAA receptor gene with epilepsy syndromes. *J Mol Neurosci.* 2018;65(2):141-153.
132. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, Scheffer IE, Berkovic SF, Mulley JC. The role of neuronal GABA receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett.* 2009;453(3):162-165.
133. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):212.
134. Üzümlü G. Epileptik nöbet oluşumunda hücresel mekanizmalar. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası.* 1998;61(4):512-516.
135. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006;71(1):1-22.
136. Chapman AG. Glutamate and glutamine in the brain. *J Nutr.* 2000;130(4):1043-1045.
137. Blumcke I, Becker AJ, Klein C, Scheiwe C, Lie AA, Beck H, Waha A, Friedl MG, Kuhn R, Emson P, Elger C, Wiestler OD. Temporal lobe epilepsy associated up-regulation of metabotropic glutamate receptors: correlated changes in mGluR1 mRNA and protein expression in experimental animals and human patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 2000;59(1):1-10.
138. Ure J, Baudry M, Perassolo M. Metabotropic glutamate receptors and epilepsy. *J Neurol Sci.* 2006;247(1):1-9.
139. Zimmerman G, Njunting M, Ivens S, Tolner E, Behrens CJ, Gross M, Soreq H, Heinemann U, Friedman A. Acetylcholine-induced seizure-like activity and modified cholinergic gene expression in chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci.* 2008;27(4):965-975.
140. Yeni N, Gürses C. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi, 2015.
141. Ak Sonat F. Hayvanlarda epilepsi. *Uludağ Univ J Fac Vet Med.* 2009;28:47-52.
142. Romero-Osorio Ó, Gil-Tamayo S, Nariño D, Rosselli D. Changes in sleep patterns after vagus nerve stimulation, deep brain stimulation or epilepsy surgery: Systematic review of the literature. *Seizure.* 2018;56(40):4-8.
143. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. Modelos experimentales en epilepsia. *Neurología.* 2010;25(3):181-188.
144. Kandravicius L, Balista P, Lopes-Aguiar C, Ruggiero R, Umeoka E, Garcia-

- Cairasco N, Bueno-Junior L, Leite J. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1693–1705.
145. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*. 1989;14(3):245-278.
  146. Walker AE, Johnson HC. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg*. 1945;50(2):69-73.
  147. Rubio C, Rubio-osornio M, Retana-márquez S, López M, Custodio V, Paz C. In vivo experimental models of epilepsy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2010;10(4):298-309.
  148. Curtis DR, Duggan AW, Felix D, Johnston GAR. GABA, bicuculline and central inhibition. *Nature*. 1970;226(5252):1222-1224.
  149. De Deyn PP, D’Hooge R, Marescau B, Pei YQ. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res*. 1992;12(2):87-110.
  150. Akdogan I, Goksin N. Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus. In: *Underlying mechanisms of epilepsy*. InTech; 2011.
  151. Brailowsky S, Menini C, Silva-Barrat C, Naquet R. Epileptogenic  $\gamma$ -aminobutyric acid-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. *Neurosci Lett*. 1987;74(1):75-80.
  152. Brailowsky S, Kunimoto M, Menini C, Silva-Barrat C, Riche D, Naquet R. The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res*. 1988;442(1):175-179.
  153. Kopeloff LM, Barrera SE, Kopeloff N. Recurrent convulsive seizures in animals produced immunologic and chemical means. *Am J Psychiatry*. 1942;98(6):881-902.
  154. Kopeloff LM, Chusid JG, Kopeloff N. Epilepsy in macaca mulatta after cortical or intracerebral alumina. *Arch Neurol Psychiatry*. 1955;74(5):523-526.
  155. Craig CR, Colasanti BK. GABA receptors, lipids, and gangliosides in cobalt epileptic focus. *Adv Neurol*. 1986;44:379-391.
  156. Hanna GR, Stalmaster RM. Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology*. 1973;23(9):918-925.
  157. Remler MP, Marcussen WH. Systemic focal epileptogenesis. *Epilepsia*. 1986;27(1):35-42.
  158. Shinozaki H, Konishi S. Actions of several anthelmintics and insecticides on rat cortical neurones. *Brain Res*. 1970;24(2):368-371.
  159. Cepeda C, Tanaka T, Riche D, Naquet R. Limbic status epilepticus: behaviour and sleep alterations after intra-amygdaloid kainic acid microinjections in *Papio papio* baboons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982;54(6):603-613.
  160. Zaczek R, Nelson MF, Coyle JT. Effects of anaesthetics and anticonvulsants on the action of kainic acid in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol*. 1978;52:323-327.

161. Pisa M, Sanberg PR, Corcoran ME, Fibiger HC. Spontaneously recurrent seizures after intracerebral injections of kainic acid in rat: a possible model of human temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1980;200(2):481-487.
162. Schwarcz R, Coyle JT. Neurochemical sequelae of kainate injections in corpus striatum and substantia nigra of the rat. *Life Sciences.* 1977;20(3):431-436.
163. Nadler JV, Cuthbertson GJ. Kainic acid neurotoxicity toward hippocampal formation: Dependence on specific excitatory pathways. *Brain Res.* 1980;195(1):47-56.
164. Demirci Uluşan O, Işık N, Dama D, Oğlu E. Sıçanlarda intrahipokampal kainik asit ile oluşturulan deneysel beyin hasarına karşı MK-801'in nöroprotektif etkisi. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2001;16(2):68-72.
165. Carrea R, Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science.* 1962;137:342-343.
166. Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys.* 1995;28(4):423-472.
167. Brooks VB, Asanuma H. Action of tetanus toxin in the cerebral cortex. *Science.* 1962;137:674-676.
168. McGeer PL, McGeer EG, Campbell JJR. Rotatory effects of intracerebral tetanus toxin injections. *Exp Neurol.* 1980;67(2):363-367.
169. Louis ED, Williamson PD, Darcey TM. Chronic focal epilepsy induced by microinjection of tetanus toxin into the cat motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;75(6):548-557.
170. Shaw JAG, Perry VH, Mellanby J. Tetanus toxin-induced seizures cause microglial activation in rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 1990;120(1):66-69.
171. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol.* 1969;25(3):295-330.
172. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature.* 1967;214:1020-1021.
173. McIntyre DC, Kelly ME, Dufresne C. Fast and slow amygdala kindling rat strains: comparison of amygdala, hippocampal, piriform and perirhinal cortex kindling. *Epilepsy Res.* 1999;35(3):197-209.
174. Mcnamara JO, Constant Byrne M, Dasheiff RM, Fitz JG. The kindling model of epilepsy. *Prog Neurobiol.* 1980;15(2):139-159.
175. Hunter J, Jasper HH. Effects of thalamic stimulation in unanaesthetised animals. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1949;1(1-4):305-324.
176. Türkel Y, Terzi M. Talamus'un anatomik ve fonksiyonel önemi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2007;24(4):144-154.
177. Özkan K. Laboratuvar hayvanlarında deneysel epilepsi modelleri. *İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi.* 2020;3(1):38-51.
178. Taylor-Courval D, Gloor P. Behavioral alterations associated with generalized

- spike and wave discharges in the EEG of the cat. *Exp Neurol.* 1984;83(1):167-186.
179. Snead OC. Gamma-Hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia.* 1988;29(4):361-368.
  180. Burtscher J, Schwarzer C. The opioid system in temporal lobe epilepsy: Functional role and therapeutic potential. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:1-13.
  181. Sirvanci S, Meshul CK, Onat F, San T. Immunocytochemical analysis of glutamate and GABA in hippocampus of genetic absence epilepsy rats (GAERS). *Brain Res.* 2003;988(1-2):180-188.
  182. Coenen AML, Van Luijckelaar ELJM. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: Age and sex factors. *Epilepsy Res.* 1987;1(5):297-301.
  183. Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci.* 1988;11(2):63-68.
  184. Meldrum BS, Wilkins AJ. *Photosensitive Epilepsy in Man and The Baboon: Integration of Pharmacological and Psychophysical Evidence.* Academic Press; 1984.
  185. Seyfried TN, Glaser GH. A Review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia.* 1985;26(2):143-150.
  186. Faingold CL. The genetically epilepsy-prone rat. *Gen Pharmac.* 1988;19(3):331-338.
  187. Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2002;50(1-2):3-16.
  188. Morrisett RA, Jope RS, Snead OC. Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to rats. *Exp Neurol.* 1987;97(1):193-200.
  189. Walton NY, Treiman DM. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by d,l-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res.* 1988;2(2):79-86.
  190. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, Pinto F, Stephani U, Özkara C. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2002;106(1):1-7.
  191. Lehman RM. A review of neurophysiological testing. *Neurosurg Focus.* 2004;16(4):1-16.
  192. Aminoff MJ. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology.* 6th ed. Elsevier Health Sciences, London, 2012.
  193. Bora İH, Yeni SN. *EEG Atlası. 1. Baskı.* Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2012.
  194. Abo-Zahhad M, Ahmed SM, Abbas SN. A New EEG acquisition protocol for biometric identification using eye blinking signals. *Int J Intell Syst Appl.* 2015;7(6):48-54.

195. Tatum WO, Husain AM, Benbadis SR, Kaplan PW. Normal adult EEG and patterns of uncertain significance. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23(3):194-207.
196. Louis EK, Frey LC. *Electroencephalography (EEG): An Introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants.* American Epilepsy Society; 2016.
197. Stiller JW, Postolache TT. Sleep-wake and other biological rhythms: functional neuroanatomy. *Clin Sports Med.* 2005;24(2):205-235.
198. Haltaş K, Ergüzen A, Erdal E, Lüy M. Using of BCI as an assistant system and eeg signals in bci systems. *Uluslararası Muhendis Arastirma ve Gelistirme Dergisi.* 2018;10(3):72-79.
199. Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Res.* 2001;893(1-2):165-177.
200. Çabalar M, Selçuk Ö, Yazar T, Karamanli Y, Yetkin T, Yayla V. Anatomical localizations of spike, sharp and slow wave activities in routine electroencephalography. *Med J Bakirkoy.* 2011;7(3):94-98.
201. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach K, Boström A, Choi JH, Long JZ, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Gygi S, Spiegelman BM. A PGC1a dependent myokine that derives browning of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468.
202. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014;56:94-110.
203. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, Li YH, Zhou YB, Han Y, Zhang F, Gao XY, Kang YM, Zhu GQ. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2015;1852(9):1867-1875.
204. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:1-8.
205. Reza MM, Sim CM, Subramaniam N, Ge X, Sharma M, Kambadur R, Mcfarlane C. Irisin treatment improves healing of dystrophic skeletal muscle. *Oncotarget.* 2017;8(58):98553-98566.
206. İnci A, Ünübol Aypak S. Irisin and its metabolic effects: Review. *Turkiye Klin J Endocrinol.* 2016;11(1):15-21.
207. Aslan NN, Yardımcı H. Obezite üzerine etkili yeni bir hormon: İrisin. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi.* 2017;6(3):176-183.
208. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-1738.
209. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin İ, Cicek D. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-

- weight subjects, before and after 45min of a Turkish bath or running. *Peptides*. 2013;50:13-18.
210. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res*. 2018;41(1):14-29.
  211. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(20):4687-4693.
  212. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernández-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):769-778.
  213. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes*. 2014;38(12):1538-1544.
  214. Fatouros IG. Is irisin the new player in exercise-induced adaptations or not? A 2017 update. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(4):525-548.
  215. Zhang J, Valverde P, Zhu X, Murray D, Wu Y, Yu L, Jiang H, Dard MM, Huang J, Xu Z, Tu Q, Chen J. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Res*. 2017;5(1):1-14.
  216. Colaianni G, Mongelli T, Cuscito C, Pignataro P, Lippo L, Spiro G, Notarnicola A, Severi I, Passeri G, Mori G, Brunetti G, Moretti B, Tarantino U, Colucci SC, Reseland JE, Vettor R, Cinti S, Grano M. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-16.
  217. Young MF, Valaris S, Wrann CD. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):172-178.
  218. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*. 2013;240:155-162.
  219. Balgetir F, Kocaman N. Streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetik sıçanların beyin dokusunda irisin üzerine enalaprilin etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2016;21(4):177-182.
  220. Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, Karbalaie K, Emadi-Baygi M, Tanhaei S, Nasr-Esfahani MH, Baharvand H. FNDC5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience*. 2013;231:296-304.
  221. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism*. 2013;62(8):1131-1136.
  222. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, Li J, Chen E, Mulholland M. Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):121-127.

223. Wrann CD. FCND5/Irisin – Their Role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain Plast.* 2015;1(1):55-61.
224. Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Obezite ve inflamasyon. *Turkiye Klin J Med Sci.* 2005;25(5):636-641.
225. Mermer M, Acar TEK N. Adipoz doku ve enerji metabolizması üzerine etkileri. *SDÜ Sağlık Bilim Dergisi.* 2017;8(3):40-46.
226. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, Seoane LM, Casanueva FF, Pardo M. FNDC5/Irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One.* 2013;8(4):1-10.
227. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 -dependent myokine irisin: Implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech.* 2012;5(3):293-295.
228. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi L, Zhang M, Wang X, Cui T, Yang LJ, Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes.* 2014;63(2):514-525.
229. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect. *Adipocyte.* 2013;2(4):289-293.
230. Rabiee F, Lachinani L, Ghaedi S, Nasr-Esfahani MH, Megraw TL, Ghaedi K. New insights into the cellular activities of FNDC5/irisin and its signaling pathways. *Cell Biosci.* 2020;10(1):1-10.
231. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, Zhou C, Chou J, Parkman VJA, Novick SJ, Strutzenberg TS, Pascal BD, Le PT, Brooks DJ, Roche AM, Gerber KK, Mattheis L, Chen W, Tu H, Bouxsein ML, Griffin PR, Baron R, Rosen CJ, Bonewald LF, Spiegelman BM. Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha V$  integrin receptors. *Cell.* 2018;175(7):1756-1768.e17.
232. Lima C, Arida RM, Andersen ML, Polesel DN, Alvarenga TAF, Vancini RL, Matos G, Tufik S. Effects of acute physical exercise in the light phase of sleep in rats with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;136:54-61.
233. Gruhn K, Siteneski A, Camargo A, Freitas AE, Olescowicz G, Brocardo PS, Rodrigues ALS. Physical exercise stimulates hippocampal mTORC1 and FNDC5/irisin signaling pathway in mice: possible implication for its antidepressant effect. *Behav Brain Res.* 2021;400:1-8.
234. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):453-457.
235. Palacios-González B, Vadillo-Ortega F, Polo-Oteyza E, Sánchez T, Ancira-Moreno M, Romero-Hidalgo S, Meráz N, Antuna-Puente B. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: A direct relation with leptin. *Obesity.* 2015;23(4):729-732.
236. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, Filippaios A, Panagiotou G, Park KH, Mantzoros CS. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2014;99(11):2154-2161.
237. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, Nair KS, Gygi SP, Spiegelman BM. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab.* 2015;22(4):734-740.
  238. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, Li J, Chen E, Mulholland M. Irisin: A myokine with locomotor activity. *Neurosci Lett.* 2015;595:7-11.
  239. Zhao YT, Wang H, Zhang S, Du J, Zhuang S, Zhao TC. Irisin ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced injury through modulation of histone deacetylase 4. Fan G-C, ed. *Plos One.* 2016;11(11):1-16.
  240. Mazur-Bialy AI, Pocheć E, Zarawski M. Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/Myd88 signaling pathway activation. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4).
  241. Bráz JM, Sharif-Naeini R, Vogt D, Kriegstein A, Alvarez-Buylla A, Rubenstein JL, Basbaum AI. Forebrain GABAergic neuron precursors integrate into adult spinal cord and reduce injury-induced neuropathic pain. *Neuron.* 2012;74(4):663-675.
  242. Li C, Lei Y, Tian Y, Xu S, Shen X, Wu H, Bao S, Wang F. The etiological contribution of GABAergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain. *Mol Pain.* 2019;15:1-13.
  243. Roberts LD, Ashmore T, McNally BD, Murfitt SA, Fernandez BO, Feelisch M, Lindsay R, Siervo M, Williams EA, Murray AJ, Griffin JL. Inorganic nitrate mimics exercise-stimulated muscular fiber-type switching and myokine and g-aminobutyric acid release. *Diabetes.* 2017;66(3):674-688.
  244. Farzad B, Rajabi H, Gharakhanlou R, Allison DJ, Hayat P, Jameie SB. Swimming training attenuates allodynia and hyperalgesia induced by peripheral nerve injury in an adult male rat neuropathic model: Effects on irisin and GAD65. *Pain Med (United States).* 2018;19(11):2236-2245.
  245. Maddock RJ, Casazza GA, Fernandez DH, Maddock MI. Acute modulation of cortical glutamate and GABA content by physical activity. *J Neurosci.* 2016;36(8):2449-2457.
  246. Coxon JP, Cash RFH, Hendrikse JJ, Rogasch NC, Stavrinou E, Suo C, Yücel M. GABA concentration in sensorimotor cortex following high-intensity exercise and relationship to lactate levels. *J Physiol.* 2018;596(4):691-702.
  247. Barzroodi M, Bayat M, Golab F, Eftekharzadeh M, Katebi M, Soleimani M, Karimzadeh F. The effect of exercise on GABA signaling pathway in the model of chemically induced seizures. *Life Sciences.* 2019;232:116667.
  248. Huang SH, Yang SM, Lo JJ, Wu SH, Tai MH. Irisin gene delivery ameliorates burn-induced sensory and motor neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):1-17.
  249. Nierenberg AA, Ghaznavi SA, Sande Mathias I, Ellard KK, Janos JA, Sylvia LG. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha as a novel target for bipolar disorder and other neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 2018;83(9):761-769.

## ÖZGEÇMİŞ

[ ] yılında [ ] ilçesinde doğdu. 2009 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hemşirelik bölümünden mezun oldu. 2010 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde göreve başladı. 2012 yılında Bartın Üniversitesi’de Öğretim Görevlisi olarak göreve başladı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı’ndaki yüksek lisans eğitimini 2014 yılında tamamladı. Doktora eğitimini ‘Penisilin G ile Oluşturulan Epilepsiye İrisinin Etkisi’ konulu tezi ile tamamladı.