T. C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE AKUT VE KRONİK METFORMİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

Ümit KILIÇ

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şerif DEMİR

İKİNCİ DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

DÜZCE, 2021

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 olmadığı beyan ederim.

26.02.2021

Ümit KILIÇ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkanı sunan, bu tezin planlanması içeriğinin oluşturulması, teze ait yorum ve düzeltmelerin yapılması ve tezin her aşamasındaki katkılarından dolayı, hoşgörüsü ve iyi niyetiyle de destek olan, danışman hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkanı sunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'e, laboratuvar çalışmalarımda yardımını esirgemeyen değerli arkadaşım Öğr. Gör. Ali GÖK'e, istatistik çalışmalarımdaki yardımlarından dolayı değerli arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK'e, bana her zaman maddi ve manevi destek olan ve benden hiçbir zaman sevgi ve desteklerini eksik etmeyen aileme, doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca her konuda yardımını esirgemeyen, manevi olarak en büyük desteği aldığım iyi niyeti, sabrı ve hoşgörüsüyle beni her zaman destekleyen ve yalnız bırakmayan sevgili eşim Seval KILIÇ'a ve çocuklarım Efekan ve Egehan KILIÇ'a sonsuz teşekkürler.

"Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Programı kapsamında desteklenmiştir. Proje Numarası: 2019.04.01.1022"

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

TABLOLAR LİSTESİ ix

ŞEKİLLER LİSTESİ xiii

RESİMLER LİSTESİ xx

KISALTMALAR ve SİMGELER xxi

ÖZET 1

ABSTRACT 2

1. GİRİŞ ve AMAÇ 3

2. GENEL BİLGİLER 6

2.1. Epilepsi Nedir 6

2.1.1. Tarihçe 7

2.1.2. Epilepsinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi 8

2.1.2.1. Yapısal etiyoloji 9

2.1.2.2. Genetik etiyoloji 10

2.1.2.3. Enfeksiyöz etiyoloji 11

2.1.2.4. Metabolik etiyoloji 11

2.1.2.5. İmmün etiyoloji 11

2.1.2.6. Bilinmeyen etiyoloji 12

2.1.2.7. Komorbidite 12

2.1.3. Epilepsinin sınıflandırılması 12

2.1.4. Epilepsinin fizyopatolojisi 14

2.2. Elektroensefalografi ve Elektrokortikografi 17

2.2.1. EEG dalgaları 19

2.2.2. EEG dalga tipleri 21

2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri 22
2.3.1. Basit parsiyel akut modeller 23
2.3.1.1. Penisilin modeli 23
2.3.2. Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri 23
2.3.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri 23
2.3.3.1. Kainik asit modeli 23
2.3.3.2. Kindling (Tutuşma) modeli 24
2.3.4. Jeneralize tonik-klonik (grand mal) epilepsi modelleri 24
2.3.4.1. Pentilentetrazol modeli 24
2.4. Oksidatif Stres 25
2.4.1. Serbest radikaller 25
2.4.1.1. Oksidatif stres ve epilepsi 26
2.4.2. Oksidatif stres ve antioksidanlar 30
2.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler 32
2.5.1. Metformin 32
2.5.1.1. Metforminin etki mekanizması 34
2.5.1.2. Metforminin hücre içine alınması 37
2.5.2.1. Metforminin insülin direnci ve metabolik sendrom üzerine etkisi 37
2.5.2.2. Metforminin polikistik over sendromu üzerine etkisi 37
2.5.2.3. Metforminin kardiyoprotektif etkileri 38
2.5.2.4. Metforminin antikanserojen etkisi 40
2.5.2.5. Epilepside metforminin AMPK aktivasyonu ve mTOR yolağı üzerindeki etkileri 43
2.5.2.6. Metforminin monosit/makrofaj ve nötrofiller üzerine etkisi 43
2.5.2.7. Metforminin antioksidan etkisi 44
2.5.2.8. Metforminin biliş, öğrenme ve hafızada üzerindeki etkisi 45
2.5.2.9. Metformin ve epilepsi 46

2.5.2.10. Metforminin yaşlanma üzerine etkisi 48

2.5.11. Metforminin obezite ve kilo alımı üzerine etkisi 49

2.5.2.12. Metforminin yan etkileri 49

3. GEREÇ ve YÖNTEM 51

3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar 51

3.2. Deney Grupları 51

3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü 52

3.3.1.Cerrahi prosedür 52

3.3.2. Epileptiform aktivitenin oluşturulması 53

3.3.3. Elektrofizyolojik kayıtlar 54

3.5. Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi 56

3.5.1 ELİSA prosedürü 56

3.5.2. İstatiksel analiz 57

4. BULGULAR 58

4.1. Kontrol Gruplarında, Sham Gruplarında ve Penisilin ile Uyarılmayan Ratlarda Metformin Uygulamasının Etkileri 58

4.2. Penisilin ile Uyarılan Ratlarda Epileptiform Aktivite Kaydının Alınması ... 58

4.3. Metforminin İlk Epileptiform Aktivite Latensi Üzerine Etkisi 61

4.3.1. Metforminin epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 62

4.3.2. Metforminin 1. Periyotta (0-5.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 64

4.3.3. Metforminin 2. periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 65

4.3.4. Metforminin 3. periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 66

4.3.5. Metforminin 4. periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 67

4.3.6. Metforminin 5. periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 68

4.3.7. Metforminin 6. periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 69

4.3.8. Metforminin 7. periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 70

4.3.9. Metforminin 8. periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 71

4.3.10. Metforminin 9. periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 72

4.3.11. Metforminin 10. periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 74

4.3.12. Metforminin 11. periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 75

4.3.13. Metforminin 12. periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 76

4.3.14. Metforminin 13. periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 77

4.3.15. Metforminin 14. Periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 78

4.3.16. Metforminin 15. periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 79

4.3.17. Metforminin 16. periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 80

4.3.18. Metforminin 17. periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 81

4.3.19. Metforminin 18. periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 82

4.3.20. Metforminin 19. periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 83

4.3.21. Metforminin 20. periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 84

4.3.22. Metforminin 21. periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 85

4.3.23. Metforminin 22. periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 86

4.3.24. Metforminin 23. Periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 87

4.3.25. Metforminin 24. periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi 88

4.4. Metforminin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi 89

4.4.1. Metforminin 1. periyotta (0-5.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 90

4.4.2. Metforminin 2. periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 91

4.4.3. Metforminin 3. periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 92

4.4.4. Metforminin 4. periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 93

4.4.5. Metforminin 5. periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 94

4.4.6. Metforminin 6. periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 96

4.4.7. Metforminin 7. periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 97

4.4.8. Metforminin 8. periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 98

4.4.9. Metforminin 9. periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 99

4.4.10. Metforminin 10. periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 100

4.4.11. Metforminin 11. periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 101

4.4.12. Metforminin 12. periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 102

4.4.13. Metforminin 13. periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 103

4.4.14. Metforminin 14. periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 104

4.4.15. Metforminin 15. periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 105

4.4.16. Metforminin 16. periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 106

4.4.17. Metforminin 17. Periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 107

4.4.18. Metforminin 18. Periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 108

4.4.19. Metforminin 19. periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 109

4.4.20. Metforminin 20. periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 110

4.4.21. Metforminin 21. periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 111

4.4.22. Metforminin 22. periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 112

4.4.23. Metforminin 23. periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 113

4.4.24. Metforminin 24. periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 114

4.5. Metforminin Kan Serum Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi 115

4.5.1. Metforminin uygulamasının katalaz seviyesine etkisi 115

4.5.2. Metformin uygulamasının glutatyon peroksidaz seviyesine etkisi 116

4.5.3. Metformin uygulamasının süperoksit dismutaz seviyesine etkisi..... 117

4.5.4. Metforminin vücut ağırlık değişimi üzerine etkisi 118

5. TARTIŞMA ve SONUÇ 120

6. KAYNAKLAR..... 126

ÖZGEÇMİŞ..... 152

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Deneysel epilepside kullanılan hayvan modelleri 22
Tablo 3.1. Akut metformin uygulanan gruplar 52
Tablo 3.2. Kronik metformin uygulanan gruplar 52
Tablo 3.3. ELİSA kit içeriği 56
Tablo 4.1. Akut ve kronik metformin grupları ve penisilin grubunun nöbet başlangıç değerleri 61
Tablo 4. 2. Metforminin 1. Periyotta ortalama diken dalga sayısı üzerine etkileri 64
Tablo 4.3. Penisilin uygulanan gruplarla, Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 2. Periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri 65
Tablo 4.4. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 3. Periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri 66
Tablo 4.5. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 4. Periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri 67
Tablo 4.6. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 5. Periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 68
Tablo 4.7. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 6. Periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 69
Tablo 4.8. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 7. Periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 70
Tablo 4.9. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 8. Periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 71
Tablo 4.10. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 9. Periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 73
Tablo 4.11. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 10. Periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 74
Tablo 4.12. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 11. Periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 75
Tablo 4.13. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 12. Periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 76
Tablo 4.14. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 13. Periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 77

Tablo 4.15. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 14. Periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 78
Tablo 4.16. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 15. Periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 79
Tablo 4.17. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 16. Periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 80
Tablo 4.18. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 17. Periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 81
Tablo 4.19. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 18. Periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 82
Tablo 4.20. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 19. Periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 83
Tablo 4.21. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 20. Periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 84
Tablo 4.22. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 21. Periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 85
Tablo 4.23. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 22. Periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 86
Tablo 4.24. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 23. Periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 87
Tablo 4. 25. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 24. Periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir..... 88
Tablo 4.26. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulanan grupların 1. periyotta (0-5.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 90
Tablo 4.27. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulanan grupların 2. Periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 91
Tablo 4.28. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulanan grupların 3. periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 92
Tablo 4.29. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulanan grupların 4. periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 93

Tablo 4.30. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 5. periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 95
Tablo 4.31. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 6. periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 96
Tablo 4.32. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 7. periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 97
Tablo 4.33. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 8. periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 98
Tablo 4.34. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 9. periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 99
Tablo 4.35. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 10. periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 100
Tablo 4.36. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 11. periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 101
Tablo 4.37. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 12. periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 102
Tablo 4.38. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 13. periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 103
Tablo 4.39. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 14. periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 104
Tablo 4.40. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 15. periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 105
Tablo 4.41. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 16. periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri gösterilmiştir 106
Tablo 4.42. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 17. periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 107
Tablo 4. 43. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 18. periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 108
Tablo 4.44. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 19. periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 109
Tablo 4.45. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 20. periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 110
Tablo 4.46. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 21. periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 111

Tablo 4.47. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 22. periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 112
Tablo 4.48. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 23. periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 113
Tablo 4.49. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 24. periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri 114
Tablo 4.50. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum katalaz değeri üzerine etkisi 115
Tablo 4.51. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum glutatyon peroksidaz değeri üzerine etkisi 116
Tablo 4.52. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum süperoksit dismutaz değeri üzerine etkisinin gösterilmesi 117
Tablo 4.53. Kronik deney grupları başlangıç vücut ağırlıkları 118
Tablo 4.54. Kronik deney grupları final vücut ağırlıkları 118

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Epilepsi tiplerinin sınıflandırılması 9
Şekil 2.2. ILAE 2017'ye göre nöbet tiplerinin sınıflandırılmasının genişletilmiş versiyonu..... 13
Şekil 2.3. Büyük bir kortikal nöronun akson ve dentritlerinin verdiği elektriksel yanıtların şematik karşılaştırılması. 18
Şekil 2.4. Serebral korteksin yapısı. 19
Şekil 2.5. Uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotların kafa derisi üzerindeki yerleşimi..... 20
Şekil 2.6. EEG sinyallerinin frekans bantları 21
Şekil 2.7. Metforminin kimyasal yapısı ($C_4H_{11}N_5$. HCl)..... 33
Şekil 2.8. Metforminin, mitokondriyal kompleks I, mitokondriyal mekik ve glukagon sinyallemesi üzerine etkileri 35
Şekil 2.9. Metforminin kanser hücresi üzerine etkileri..... 41
Şekil 2.10. Metforminin mitokondriyal enerji metabolizması üzerine etkileri..... 41
Şekil 2.11. Metforminin kanseri inhibe edebildiği moleküler mekanizmalar 42
Şekil 2.12. Epilepside metformin tedavisinin koruyucu etkisi 48
Şekil 3.1. Akut Gruplara uygulanan deney prosedürü ve ECoG kayıt süreleri 55
Şekil 3.2. Kronik gruplara uygulanan deney prosedürü ve ECoG kayıt süreleri..... 55
Şekil 4.1. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu sonrası ECoG kaydından elde edilen genlik (mV) değerleri..... 60
Şekil 4.2. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu sonrası ECoG kaydında elde edilen diken dalga sayısı (sayı/dk.) 60
Şekil 4.3. Akut ve kronik metformin gruplarının penisilin grubuna göre epileptiform aktivite başlama zamanı üzerine etkisi 61
Şekil 4.4. Penisilin grubu ile akut ve kronik gruplar arasındaki epileptiform aktivite diken dalga sayısı..... 63
Şekil 4. 5. Metforminin 1.periyotta zamana bağlı diken dalga sayısı üzerine etkileri.... 64
Şekil 4.6. Akut ve Kronik metformin uygulamasının 2. Periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $P<0.05$). 65
Şekil 4.7. Akut ve kronik metformin uygulamasının 3. Periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $P<0.05$). 66

Şekil 4.8. Akut ve kronik metformin uygulamasının 4. Periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 67
Şekil 4.9. Akut ve kronik metformin uygulamasının 5. Periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 68
Şekil 4.10. Akut ve kronik metformin uygulamasının 6. Periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # İşaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05). 69
Şekil 4.11. Akut ve kronik metformin uygulamasının 7. Periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05). 70
Şekil 4.12. Akut ve kronik metformin uygulamasının 8. Periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05; $ ile işaretli ortalama değerler kronik met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05). 72
Şekil 4.13. Akut ve kronik metformin uygulamasının 9. Periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05 # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05; $ ile işaretli ortalama değerler kronik met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05). 73
Şekil 4.14. Akut ve kronik metformin uygulamasının 10. Periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 74
Şekil 4.15. Akut ve kronik metformin uygulamasının 11. Periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi 75
Şekil 4.16. Akut ve kronik metformin uygulamasının 12. Periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 76

Şekil 4.17. Akut ve kronik metformin uygulamasının 13. Periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 77
Şekil 4.18. Akut ve kronik metformin uygulamasının 14. Periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri sütun grafikte gösterilmiştir. .. 78
Şekil 4.19. Akut ve kronik metformin uygulamasının 15. Periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 79
Şekil 4.20. Akut ve kronik metformin uygulamasının 16. Periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 80
Şekil 4.21. Akut ve kronik metformin uygulamasının 17. Periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 81
Şekil 4.22. Akut ve kronik metformin uygulamasının 18. Periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 82
Şekil 4.23. Akut ve kronik metformin uygulamasının 19. Periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 83
Şekil 4.24. Akut ve kronik metformin uygulamasının 20. Periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 84
Şekil 4.25. Akut ve kronik metformin uygulamasının 21. Periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 85
Şekil 4.26. Akut ve kronik metformin uygulamasının 22. Periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 86
Şekil 4.27. Akut ve kronik metformin uygulamasının 23. Periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 87
Şekil 4.28. Akut ve kronik metformin uygulamasının 24. Periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi. 88
Şekil 4.29. Epileptiform aktivite diken dalga genliği 90
Şekil 4. 30. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulamasının 1. periyotta (0-5.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05)..... 91
Şekil 4.31. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulamasının 2. periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 92

Şekil 4.32. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulamasının 3. periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 93
Şekil 4.33. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulamasının 4. periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 94
Şekil 4.34. Akut ve kronik metformin uygulamasının 5. periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05). 95
Şekil 4.35. Akut ve kronik metformin uygulamasının 6. periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05). 96
Şekil 4.36. Akut ve kronik metformin uygulamasının 7. periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05). 97
Şekil 4.37. Akut ve kronik metformin uygulamasının 8. periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05). .. 98
Şekil 4.38. Akut ve kronik metformin uygulamasının 9. Periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05). 99

Şekil 4.39. Akut ve kronik metformin uygulamasının 10. periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05). 100
Şekil 4.40. Akut ve kronik metformin uygulamasının 11. periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 101
Şekil 4.41. Akut ve kronik metformin uygulamasının 12. periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin sütun grafikte gösterimi. (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05)..... 102
Şekil 4.42. Akut ve kronik metformin uygulamasının 13. periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 103
Şekil 4.43. Akut ve kronik metformin uygulamasının 14. periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi..... 104
Şekil 4.44. Akut ve kronik metformin uygulamasının 15. periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 105
Şekil 4.45. Akut ve kronik metformin uygulamasının 16. periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 106
Şekil 4.46. Akut ve kronik metformin uygulamasının 17. periyotta (81-85.dk epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 107

Şekil 4.47. Akut ve kronik metformin uygulamasının 18. periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 108
Şekil 4.48. Akut ve kronik metformin uygulamasının 19. periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler Kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 109
Şekil 4.49. Akut ve kronik metformin uygulamasının 20. periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 110
Şekil 4.50. Akut ve kronik metformin uygulamasının 21. periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 111
Şekil 4.51. Akut ve kronik metformin uygulamasının 22. periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 112
Şekil 4.52. Akut ve kronik metformin uygulamasının 23. periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 113
Şekil 4.53. Akut ve kronik metformin uygulamasının 24. Periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 114
Şekil 4.54. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum katalaz değeri üzerine etkilerinin sütun grafikte gösterilmesi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin, akut met 100, akut met 200, akut sadece met 200, kronik met 100, kronik met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05). 115

Şekil 4.55. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum glutatyon peroksidaz değeri üzerine etkisinin gösterilmesi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin, kronik met 100, kronik met 200, kronik sadece met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır P<0.05). 116
Şekil 4.56. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum süperoksit dismutaz değeri üzerine etkisinin sütun grafikte gösterilmesi (* ile işaretli ortalama değerler, kronik met 200, kronik sadece met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır P<0.05). 117
Şekil 4.57. Metformin uygulanan ve uygulanmayan kronik grupların vücut ağırlığı değişimlerinin grafiksel olarak gösterimi 119

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1. Galega officinalis Copyright Malcolm Storey, www.bioimages.org.uk 1 Temmuz 2000, OSGR: SU46, Berks, İngiltere 33
Resim 3.1. Somatomotor alanın açılması 53
Resim 3.2. Epileptiform aktivite oluşturulurken penisilinin enjekte edildiği alan 53
Resim 3.3. Korteks yüzeyine yerleştirilen Ag-AgCl top elektrotlar..... 54
Resim 3.4. ECoG kayıt düzeneği..... 54
Resim 4.1. Rat sol hemisfer somatomotor alanda bazal aktivite kaydı ve kayıtlarda kullanılan yazılımın (LabChart v.8 Pro, AD Instruments) görüntüsü. 58
Resim 4.2. İntrakortikal penisilin uygulaması sonrası görülen epileptiform aktivite kaydı 59
Resim 4.3. Metformin verilen gruplarda intrakortikal penisilin uygulaması sonrası görülen epileptiform aktivite kaydı..... 59

KISALTMALAR ve SİMGELER

AEİ	: Antiepileptik ilaçlar
AKT	: protein kinaz B
ATF4	: Aktive edici transkripsiyon faktörü 4
AMPK	: 5′-AMP ile aktive olan protein kinaz
ATP	: Adenozin trifosfat
CAT	: Katalaz
DHAP	: Dihidroksiaseton fosfat
ECoG	: Elektrokortikogram
EEG	: Elektroensefalogram
EPSP	: Uyarıcı postsinaptik potansiyel
FGF21	: Fibroblast büyüme faktörü 21
GABA	: Gama-amino-bütirikasit
GABAA	: GABA A reseptörü
GABAB	: GABA B reseptörü
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
GLUT	: Glikoz taşıyıcıları
GPx	: Glutatyon peroksidaz
GR	: Glutatyon redüktaz
GSH	: Glutatyon
G3P	: Gliserol-3-fosfat
H2O2	: Hidrojen peroksit
OH·	: Hidroksil radikal
ILAE	: Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği
İ.c.	: İntrakortikal
İ.p.	: İntraperitoneal
KA	: Kainik asit
Kir	: İçeri doğrultucu potasyum kanalları
LH	: Luteinize edici hormon
LPS	: Lipopolisakkarit
MALA	: Metformin ile ilişkili laktik asidoz
mV	: Milivolt

MET : Metformin
MAO : Monoaminoksidaz
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
mGPD : Mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazı
mTOR : Mammalian target of rapamycin (Rapamisin memeli hedefi)
NF-κB : Nükleer faktör-κB'nin
NMDA : N-Metil-D-aspartat
OCT : Organik katyon taşıyıcıları
OS : Oksidatif stres
PFC : Prefrontal Korteks
PKA : Protein kinaz A
PKOS : Polikistik over
PTZ : Pentilentetrazol
ROS : Reaktif oksijen türleri
RNS : Reaktif nitrojen türleri
cAMP : Siklik AMP
SHBG : Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
SE : Statüs Epileptikus
TCA : Trikarboksilik asit
T2D : Tip 2 diyabet
$O_2^{\cdot -}$: Süperoksit
SOD : Süperoksit dismutaz
SOR : Serbets oksijen radikalleri
VPA : Valproik asit
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

SIÇANLARDA PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE AKUT VE KRONİK METFORMİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

Ümit KILIÇ
Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez danışmanı Prof. Dr. Şerif DEMİR
Mart 2021, 152 sayfa

Epilepsi dünya çapında her yaştan yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen, tekrarlayan nöbetlerle karakterize nörolojik bir beyin hastalığıdır. Tedavisinde antiepileptik ilaçlar, özel diyetler, vagal sinir stimülasyonu ve cerrahi yöntemler kullanılmasına rağmen hastaların yaklaşık % 30'unda epilepsi hala kontrol edilememektedir. Kullanılan ilaçların birçoğunun ciddi yan etkileri vardır. Metformin, yeni tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş hastalarda temel tedavi olarak kullanılan biguanid grubu oral antidiyabetiktir. Ayrıca metforminin, oksidatif stres, nöroinflamasyon, apoptozis ve nöronal kayıp da dahil olmak üzere moleküler ve hücresel değişiklikleri modifiye etme potansiyeli olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerine metforminin kronik ve akut etkilerini belirlemek için nöbet başlangıç latensi, diken dalga sayısı, diken dalga genliğinin elektrofizyolojik olarak incelenmesidir. Ayrıca antioksidan özelliğini belirlemek amacıyla SOD (Süperoksit Dismutaz), GPx (Glutatyon Peroksidaz) ve CAT (Katalaz) enzim değerlerine bakılmıştır. Bu çalışmada 84 adet yetişkin erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar akut ve kronik gruplar olmak üzere iki büyük gruba ayrıldıktan sonra her bir grup kontrol, sham, penisilin, metformin 100 mg/kg intraperitoneal (i.p), 200 mg/kg (i.p) ve sadece metformin 200 mg/kg (i.p) dozlarda farklı alt gruba ayrıldı. Kronik gruplara maddeler 21 gün, akut gruplara ise sadece epileptiform aktivite öncesi uygulandı. Sıçanların 1.25 g/kg'lık üretan anestezisi altında somatomotor alana yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla elektrofizyolojik kayıtları alındı. Akut gruplara beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra metformin enjekte edildi. Metformin uygulamasının 30. dakikasında penisilin (500 IU) intrakortikal olarak uygulandı. Penisilin sonrası 120 dakika daha ECoG kaydı alındı. Kronik gruplarda beş dakikalık bazal aktivite kaydı sonrasında penisilin intrakortikal uygulanarak 120 dakika daha ECoG kaydı alındı. Kan serum örneklerinde süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyeleri belirlendi. Kayıtlardan elde edilen ECoG verileri yazılım programı labchart ile analiz edildi. Kontrol, Sham ve sadece metformin gruplarında hiçbir epileptiform aktivite görülmemiştir. Metforminin 100 mg/kg, 200 mg/kg'lık dozları hem akut hem de kronik gruplarda penisilin grubu ile kıyaslandığında, ilk epileptiform aktivite başlangıç latensi uzamış, diken dalga sayısı ve diken dalga genliği anlamlı olarak azalmıştır. Akut ve Kronik metformin gruplarında SOD, CAT ve GPx seviyeleri penisilin grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma metforminin, epileptik nöbetleri hafifletebileceği ve antioksidan enzimleri artırabileceği ve gelecekte epilepsi tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan, Elektrokortikografi, Epilepsi, Epileptiform Aktivite, Metformin

ABSTRACT

THE EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC METFORMIN TREATMENT ON PENICILLIN INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Umit KILIC
Doctoral Thesis, Department of Physiology
Advisor Prof. Dr. Serif DEMIR
March 2021, 152 pages

Epilepsy is a neurological brain disease characterized by recurrent seizures and it affects globally around 50 million people of all ages. Although the antiepileptic drugs, special diets, vagal nerve stimulation and surgical methods are used in its treatment, epilepsy still cannot be controlled in nearly 30% of the patients. Majority of the used drugs causes serious side effects. Metformin is a biguanide group oral antidiabetic addressed as the main therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. It is also known that metformin has the potential to modify molecular and cellular changes, including oxidative stress, neuroinflammation, apoptosis, and neuronal loss. The aim of this study is to analyse the seizure onset latency, spike wave frequency, spike wave amplitude by using electrophysiological techniques to determine the chronic and acute effects of metformin on the epileptiform activity induced by penicillin. During the research, in addition to the main aim, SOD (Superoxide Dismutase), GPx (Glutathione Peroxidase) and CAT (Catalase) enzyme values were also examined to detect the antioxidant properties. Eighty-four adult male Wistar albino rats were used in this study. The rats were divided into two large groups as acute and chronic groups, and later on each group was divided into different subgroups as control, sham, penicillin, metformin 100 mg/kg intraperitoneal (i.p), 200 mg/kg (i.p) and metformin alone 200 mg/kg (i.p). The substances were assigned to the chronic groups for 21 days, and the acute groups received them just before the epileptiform activity. The electrophysiological records of the rats were taken by means of electrodes placed in the somatomotor area under 1.25 g / kg urethane anesthesia. Metformin was injected to the acute groups after five minutes of basal activity recording. Penicillin (500 IU) was applied intracortically at the 30th minute of metformin injection. The ECoG recording was taken for another 120 minutes after penicillin. After five minutes of basal activity recording in chronic groups, penicillin was applied intracortically and ECoG recording was taken for another 120 minutes. The superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase levels were measured in blood serum samples. The ECoG data obtained from the records were analysed with the software program labcard. No epileptiform activity was observed in the control, Sham, and metformin alone groups. When 100 mg/kg, 200 mg/kg doses of metformin in both acute and chronic groups were compared with the penicillin group, the initial epileptiform activity latency extended, the number of spike waves and spike wave amplitude significantly decreased. SOD, CAT and GPx levels were found to be significant in the acute and chronic metformin groups in comparison with the penicillin group. In conclusion, this study shows that the metformin can alleviate epileptic seizures and increase antioxidant enzymes and can be used in the treatment of epilepsy in the future.

Key words: Antioxidant, Electrocorticography, Epilepsy, Epileptiform Activity, Metformin

1. **GİRİŞ ve AMAÇ**

Epilepsi dünya çapında her yaştan yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen, tekrarlayan nöbetlerle karakterize bazen bilinç kaybı, barsak ve mesane fonksiyonundaki kontrolsüzlükle birlikte görülen nörolojik bir beyin hastalığıdır. Epilepsili kişilerin % 80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır.[1]

Epilepsi kavramı, M.Ö. 2500'den beri var olmuştur. Zamanla birlikte epilepsi görüşü, ilahi cezalandırma konusundaki ilkel bir fikirden, beyindeki sinyal yollarını içeren bilimsel bir açıklamaya dönüşmüştür. Modern epilepsi anlayışı 18. yüzyılda başlayarak 19. yüzyılda elektroensefalografinin ortaya çıkışıyla mevcut görüşünü genişletmiştir.[2]

Epilepsi, beyindeki anormal, aşırı ve / veya senkron nöronal aktivitenin geçici oluşumu ile karakterize yaygın bir nörolojik bozukluktur.[3] Epilepsinin, Alzheimer, bilişsel işlev bozukluğu, depresyon, anksiyete, şizofreni ve otizmi tetiklediği bilinmektedir.[4,5]

Epilepsi, varsayılan altta yatan nedenler temelinde genetik veya idiyopatik olarak kategorize edilebilir. Epilepsi, genetik yatkınlık veya hücresel, moleküler ve fizyolojik değişikliklere sebep olan lezyon yada akut hasardan kaynaklanır.[6] Genel olarak, epileptik nöbetler, inhibitör (GABAerjik) ve eksitatör (glutamaterjik) nörotransmisyon arasında dengesizliğin varlığını gösterir. Bununla birlikte, epileptogenez mekanizması hala belirsizdir.[7]

Epilepsi vakalarının sadece %30-35'ni, serebral vasküler hastalıklar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, genetik faktörler, travmatik beyin hasarı, merkezi sinir sistemi dejeneratif hastalıkları, beyin tümörleri ve felç gibi hastalıklar oluşturmaktadır. Buna rağmen epilepsi vakalarının % 65-70'inde herhangi bir neden belirlenememektedir.[8,9]

Epilepsi önceleri 24 saat arayla en az iki provoke edilmemiş nöbet olarak tanımlanmıştı. Ancak epilepsinin, sürekli olarak düşük bir nöbet eşiği olasılığı ve bu nedenle yüksek nüks riski ile ilişkili başka faktörleri olan bireylerde provoke edilmemiş bir nöbetten sonra da mevcut olabileceğini düşündürmüştür. Tanı, 24 saatten fazla aralıklarla meydana gelen en az 2 nöbet veya ilgili anormal elektroensefalografik patern veya beyin taraması ile ikinci bir nöbet olasılığının yüksek olduğunu gösteren bir nöbet gerektirir.[10]

Epilepsinin önemli terapötik zorlukları mevcuttur. En büyük sorun, yoğun ve doğru ilaç tedavisine rağmen, epilepsili hastaların yaklaşık % 30'unun etkili bir şekilde kontrol edilememesidir. Günümüzde, antiepileptik ilaçların epilepsi teşhis edildikten sonra uygulanması ve posttravmatik epilepsinin önlenmesine yönelik kullanımları ile ilgili

yapılan klinik çalışmalar genellikle başarısız olmuştur.[11]

Epilepsinin oluş mekamizmasını açıklamak için, deneysel hayvan modellerinde çeşitli ilaç ve kimyasalların kullanılması önem taşımaktadır. Bu nedenle, epilepsi üzerinde geleneksel ve yeni ilaç moleküllerini incelemek için mevcut olan ve yeni geliştirilen hayvan modellerinin daha fazla değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu sadece mevcut anlayışı artırmakla kalmayacak, aynı zamanda yeni tedavi yolu geliştirme sürecinde de önemli bir rol oynayacaktır.[12]

Bugüne kadar, yapılan çalışmalarda epilepsiyi tamamen iyileştirici anti epileptik ilaçlar geliştirilememiştir. Bu nedenle, mevcut terapötik yaklaşım, hastaların ömür uzunluğunu ve yaşam kalitesini iyileştirmek için semptomatik tedavidir.[13,14] Epileptogenez süreci, epilepsinin tedavisi ve önlenmesi için potansiyel hedefler olarak kullanılabilen çeşitli moleküler ve hücresel değişiklikleri içerir, ancak şu anda mevcut olan ilaçların çoğu altta yatan patolojik koşulları etkilemeden sadece nöbeti baskılayarak çalışır.[15]

Metformin yeni tanı konulmuş tip 2 diabetes mellituslu hastalarda temel tedavi olarak kullanılan biguanid grubu glikoz düşürücü bir ilaçtır.[16]

Metformin, dünyada en sık reçete edilen oral antidiyabetik bir ilaçtır ve tip 2 diyabet tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ayrıca bu ilaç, prediyabet, polikistik over sendromu ve insülin direnci tedavisinde de kullanılmaktadır. Metforminin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkileri ve anti-kanser aktivitesi de ilacın olumlu bir yönündür. Diyabet dernekleri ulusal ve küresel tip 2 diyabet tedavisi algoritmasının her seviyesinde metformin kullanımını önermektedir.[17]

Metformin tolerasyonu iyi olan, etkili ve ulaşılması kolay ucuz bir ilaçtır. Bilinen antihiperglisemik etkilerinin yanında, insülin direnci ve diyabeti olan hastalarda kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bilinen en eski ilaçlardan biri olan metforminle ilgili yapılan çalışmalar arttıkça kullanım alanı giderek artmaktadır.[18]

Metforminin, yapılan çalışmalar da gözlenen oksidatif stres, nöroinflamasyon, apoptozis ve nöronal kayıp da dahil olmak üzere moleküler ve hücresel değişiklikleri modifiye ettiği gibi epileptik nöbet semptomlarınıda hafifletebileceği gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda epileptiform aktivite oluşturmak için pentilentetrazol, pilokarpin, kainik asit modellerinde metforminin nöroprotektif etkileri incelenmiştir. Mehrabi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pilokarpinin kronik uygulamasıyla oluşturulan temporal lop epilepsi hayvan modelinde metforminin BDNF ve TrkB ekspresyonunu azalttığı, AMPK ekspresyonunu artırdığı, mTOR protein ekspresyonunu azalttığı

gösterilmiştir.[19] Yang ve arkadaşları tarafından farelerde kainik asit ve PTZ deneysel epilepsi modelinde metformin uygulamasının kontrol grubuna göre mortaliteyi azalttığı, AMPK seviyelerini artırdığı, nöbet sonlanmasını kolaylaştırdığı bulunmuştur.[20]

Bu çalışmada yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak deneysel epilepsi modeli penisilin ile oluşturulmuştur. Çalışmada penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerine metforminin, kronik ve akut etkilerini belirlemek için nöbet başlangıç latensi, diken dalga sayısı, diken dalga genliği elektrofizyolojik olarak incelenmiştir. Ayrıca sıçanlardan kan örnekleri alınarak antioksidan özelliğini belirlemek için SOD (Süperoksit Dismutaz), GPx (Glutatyon Peroksidaz) ve CAT (Katalaz) enzim değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi Nedir

Geleneksel tanıma göre Epilepsi, tekrarlayan (iki veya daha fazla) epileptik nöbetlerle karakterize, acil tanımlanmış bir nedenden kaynaklanmayan, 24 saat veya daha uzun aralıklarla karakterize bir durumdur.[21]

Epilepsi, 2005 yılında kavramsal olarak, epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı yatkınlıkla karakterize bir beyin hastalığı olarak tanımlandı. Bu tanım genellikle, 24 saat aralıklarla iki provoke edilmemiş nöbete sahip olma şeklinde ifade edilir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), iki tetiklenmemiş nöbet kriterini karşılamayan özel durumlar için yeni bir tanımlamayı kabul etmiştir. ILAE epilepsiyi, epilepsi nöbeti oluşturma eğilimi ve bunun sonucunda oluşan nörobiyolojik, kognitif, psikososyal ve sosyal sonuçlar ile karakterize bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Epilepsiden bahsetmek için en az bir kez epileptik nöbet geçirmiş olmak şartı aranır. Son yıllar da yaşanan sorunlar nedeniyle tanımlama içerisinde pratik klinik düzenlemeler yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bununla ilgili 2014 yılında ILAE bir rapor yayınlamıştır. Yeni klinik pratik amaçlı tanımlamada aşağıdaki üç durumdan biri varlığında epilepsi hastalığından bahsedilir:

1) Yirmi dört saat ara ile meydana gelen en az iki tetiklenmemiş (veya refleks özellikli) nöbet olması
2) Bir tetiklenmemiş (veya refleks özellikli) nöbet ve sonraki 10 yıl içerisinde nöbet tekrarlama riskinin en az iki tetiklenmemiş nöbet varlığındaki riske benzer olması (en az %60)
3) Epilepsi sendromlarından birinin varlığı

Yaşa bağlı epilepsi sendromu olan ancak son 10 yıldır nöbet geçirmeyen ve son 5 yıldır nöbet ilacı kullanmayan kişilerde epilepsinin çözümlendiği kabul edilmektedir.[10]

Epileptik nöbetler, belirli beyin bölgelerindeki nöronlar arasındaki belirli anormal uyarılabilirlik ve senkronizasyondan kaynaklanır. Genellikle korteksi içerir ancak bu zorunlu değildir. Birçok epileptik nöbet türü vardır. Epileptik nöbet tipleri, farklı bir patofizyoloji ve anatomik substrat temelinde tanımlanmalıdır. Anatomik substrat, belirli nöronal ağları ve uzun yol bağlantılarını ifade eder.[22]

Epilepsi genetik, yapısal, metabolik veya bilinmeyen faktörlerden kaynaklanabilir. Yapısal faktörler arasında gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen nedenler arasında

bulaşıcı ve paraziter hastalıklar (özellikle nörosistiserkoz), perinatal beyin hasarı, damar hastalıkları ve kafa travması sayılabilir. Epilepsinin prognozu, hastalığın etiyolojisine, erken ve sürekli tedaviye bağlıdır. Epilepsi hastalarının % 70'inin uygun bakım alırlarsa normal hayatlar yaşayabileceği tahmin edilmektedir.[23]

2.1.1. Tarihçe

Epilepsi kelimesi Yunanca epilambanein fiilinden köken alan " ele geçirmek, sahip olmak veya acı çekmek anlamlarına gelen bir durumdur. ”Farklı yazarlar duruma kutsal hastalık, herkül hastalığı, şeytanlık gibi isimlerle atıfta bulunmuşlardır.[24]

Epilepsi ile ilgili ilk raporlar, neredeyse 4000 yıllık bir dönemi kapsayan eski Asur ve Babil metinlerine dayanır. Epilepsi tarihindeki ilk işaret, hastalığın ilahi kökenine dair şüphe uyandıran Hipokrat metinleridir.[25]

Epilepsinin tıbbi durumu, insan varlığı kadar eskidir. Epileptik bir nöbetin ilk açıklaması, MÖ 2000’de Mezopotamya bölgesinde kullanılan Akad dilinde yazılmıştır. Yazar semptomları olan bir hastayı epilepsiye benzer, bilinci olmadan boynu sola dönüyor, elleri ve ayakları gergin, gözleri kocaman açık ve ağzından köpük akıyor şeklinde tanımlamıştır. Epilepsi ile ilgili sonraki raporlar Eski Mısır'da tıbbi metinlerde de bulunabilir. Edwin Smith cerrahi papirüsü (MÖ 1700), titreyen hastaları tarif ederken epileptik konvülsiyonları beş ayrı kategoriye ayırmıştır. Başlarda epilepsi ilahi kökenli bir hastalık olarak görülmüştür.

Epileptik nöbetin etkileyici tezahürü, ilkellerde ve tarih öncesi medeniyetlerin insanlarında yarattığı korku bu inancı sürdürdü. Hastalıklar genel olarak kötü ruhların istilasının sonucu, ilahi ceza ve doğaüstü güçlerin müdahalesi olarak kabul edildi. Öte yandan, epileptik ataklardan Ay ve rüzgar gibi doğal nedenler sorumlu tutulmuştur.[24]

Epilepsi anlayışındaki büyük ilerlemeler çok daha sonra, 18. ve 19. yüzyılda gerçekleşti. Bu dönemde epilepsi ile ilgili teoriler sağlam bilimsel bir temelde formüle edilmiştir. Bu dönemde deneysel çalışmalar yapılmış ve hastalığın patolojisi ve epilepsinin çeşitli psikiyatrik semptomlarla bağlantısı konusunda ilerlemeler kaydedilmiştir. John Hughlings Jackson'ın çalışmalarından önce, bilimsel düşünceyi geliştiren ve epilepsi üzerine kapsamlı çalışmalar yapan Hollandalı, Alman, İngiliz ve Fransız doktorların yaptığı çok sayıda çalışma vardır.[25]

20. yüzyılın gelişi, hastalığın mekanizmalarının derinlemesine anlaşılmasına, etkili ilaçların geliştirilmesine ve nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına yol açtı.[26]

Tıbbi ve cerrahi tedaviler büyük etkinlik ve güvenlik göstermiştir. Nörofizyolojideki ilerlemeler sayesinde hastalık, eski sosyo-kültürel kavramları ortadan kaldırdı.

Bugün sahip olduğumuz daha az yan etki ile daha güvenli daha etkili kullanılan ilaçlar nöbetleri azaltmıştır. Vagal sinir stimülasyonu gibi fonksiyonel yöntemler cerrahi tedavinin önemli olduğunu gösterdi. Sosyal açıdan bakıldığında, nöbetlerin azalması bugün epileptik hastalarda diğerleri gibi çalışma hayatına uyumu kolaylaştırdı.[27]

Günümüzde epilepsiyle mücadele eden dernekler mevcuttur. 30 Ağustos 1909'da, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) kurulmuştur. ILAE başlangıçta, kendisini epilepsi hastalarına adamak ve epilepsiyi önleme, tedavi ve rehabilitasyon için yola çıkmıştır. Kurulduğundan beri ILAE, epilepsinin sosyal ve bilimsel yönlerinin yanında eğitimiyle ilgili olarak da uluslararası işbirliğiyle, kongreler düzenlemekte ve Epilepsia dergisi aracılığıyla çalışmalarını devam ettirmektedir. ILAE, Dünya Nöroloji Federasyonu (WFN) ve Afrika'daki Uluslararası Beyin Araştırma Örgütü (IBRO) ile ortak eğitim faaliyetleri, Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu ile eğitim ve kılavuz oluşturma ortaklıkları, Avrupa Nöroloji Akademisi ile kılavuz oluşturma, Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüleri (NINDS), Avrupa Komisyonu ve bir dizi ulusal sağlık kuruluşunu içeren epilepsi araştırmaları için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Pan Amerikan Sağlık Örgütü (PAHO) gibi Bölgesel Sağlık Ajansları ile çok önemli işbirliğinde bulunmaktadır. 2017'de, üç önemli girişimi desteklemek için "Yeni Nesil" görev gücü oluşturuldu. 2018 yılında, 40 yaş altı dinamik ve etkili bir profesyonel grup olan YES (Genç Epilepsi Bölümü) resmi olarak organize edildi. Amacı, epilepsideki genç profesyonellerin mesleki gelişimini iyileştirmek ve gençlerin ILAE'ye katılımını sağlamaktır. 2017'den başlayarak, ILAE kongrelerinde mentor-mentee programı düzenlenmekte ve gelecek nesillerin kariyerlerini bilgilendirebilecek deneyimleri paylaşmak amacıyla, kariyerlerinin ilk aşamalarındaki bireyler ile deneyimli epilepsi uzmanları arasında etkileşim fırsatı sunmaktadır. Son olarak kendi bölgelerinde liderlik rolleri üstlenen, kariyerlerinin başlarında ve ortasında olan bireyleri hedefleyen liderlik geliştirme programı uygulanmaktadır.[28]

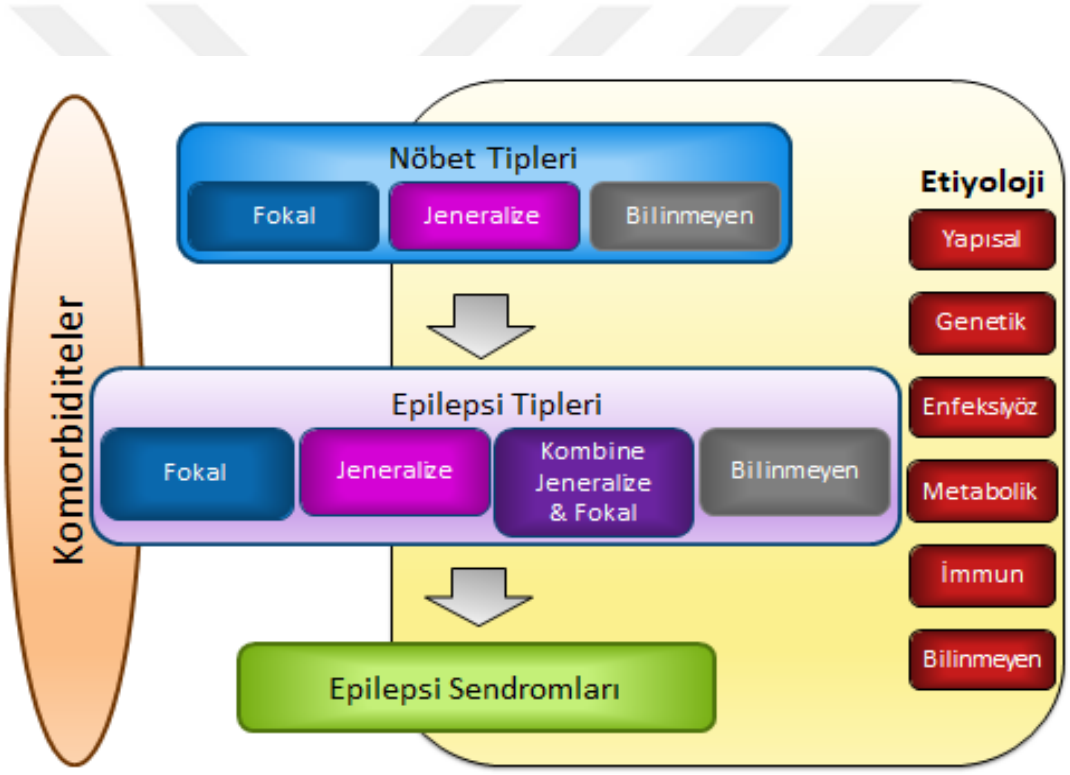
2.1.2. Epilepsinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi

Epidemiyoloji, insan popülasyonlarında hastalığın dağılımı ve belirleyicileri üzerine yapılan çalışmalardır. Epilepsi tanımlayıcı, analitik ve deneysel epilepsi olarak üç bölüme ayrılabilir. Epilepsi epidemiyolojisi büyük ölçüde tanımlayıcı ve analitik çalışmalara dayanmaktadır.[29]

Epilepsi dünyadaki en yaygın kronik nörolojik bozukluklardan biridir ve aktif epilepsinin ortalama prevalans oranı dünya çapında % 8'dir.[29,30] Bu oran gelişmekte olan ülkelerde (%10-40), gelişmiş ülkelere kıyasla (%4,9) daha yüksektir.[30]

Epilepsi yaşlılarda gençlere göre daha fazla görülmektedir. Hastalığın yaşam boyu görülme prevelansı gelişmiş ülkelerde 2.3-15.9/1.000 kişi, gelişmekte olan ülkelerde ise 3.6-15.4/1.000 kişi oranındadır.[31]

Epilepsi etiyolojisi klinik seyir ve prognozun önemli bir belirleyicisidir.[32] Epilepsi nöbetlerle karakterizedir, ancak tüm nöbetler epilepsiye bağlı değildir. Ateşli nöbetler veya ilaca bağlı nöbetler de olabilir. Daha önceki sınıflandırmalar, farklı klinik sendromları tanımlayarak bazı zorlukları aşmaya çalışmış ancak bu sınıflandırmaya modern görüntüleme ve yeni genetik verilerin dahil edilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır.[33] ILAE Epilepsi Sınıflandırma Komisyonu son raporunda etiyolojiye değinmiş ve epilepsileri yapısal, genetik, metabolik, enfeksiyöz, immun ve nedeni bilinmeyen şeklinde altı kategoriye ayırmıştır.[34] (Şekil.2.1)



Şekil 2.1. Epilepsi tiplerinin sınıflandırılması[30]

2.1.2.1. Yapısal etiyoloji

Yapısal etiyoloji kavramı, yapısal bir anormalliğin, çalışmalara dayalı olarak epilepsi ile ilişkili olma riskinin önemli ölçüde artmasıyla karakterizedir.[35] Yapısal etiyolojide, elektroklinik değerlendirme, görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilir ve nörogörüntüleme de görülen yapısal anormalliklerin, hastanın nöbetlerinin olası nedeni olduğuna dair kabul edilebilir sonuçları ifade eder. Yapısal etiyolojiler inme, travma ve

enfeksiyon gibi veya kortikal gelişim malformasyonları gibi genetik etiyolojiler den oluşabilir. Bu tür malformasyonların genetik bir temeli olmasına rağmen, yapısal korelasyon kişinin epilepsisinin temelini oluşturur. İnce yapısal bir lezyonun belirlenmesi, spesifik epilepsi protokolleri kullanılarak uygun manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarını gerektirir.[36] Nörogörüntülemeye ilişkin bir bulguyla uyumlu Elektroensefalografi (EEG) ve klinik bulgulara bağlı olarak hastanın nöbetlerine neden olan durum araştırılır.[37] Epilepsi ile yapısal etiyoloji arasında iyi bilinen ilişkiler vardır. Bunlar, hipokampal skleroz ile nispeten mezial temporal lob nöbetlerini içerir. Diğer önemli ilişkiler arasında hipotalamik hamartom ile jelastik nöbetler, Rasmussen sendromu ve hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi yer alır. Bu ilişkilerin tanınması, hastanın görüntülemesinin belirli bir yapısal açıdan dikkatlice incelenmesini sağlamak için önemlidir. Bu da hasta tıbbi tedaviden başarısız olursa, epilepsi cerrahisi için dikkate alınması gereken ihtiyacı vurgulamaktadır.[34]

2.1.2.2. Genetik etiyoloji

Genetik epilepsi kavramı, nöbetlerin, hastalığın temel semptomlarından biri olduğu bilinen veya varsayılan genetik bir mutasyondan doğrudan kaynaklanmasını ifade eder. Çoğu durumda altta yatan genler henüz bilinmemesine rağmen genetik etiyolojinin dahil edildiği oldukça çeşitli epilepsiler vardır. Genel olarak, genetik epilepsiler, kanalopatiler, kromozomal anormallikler, beyin malformasyonları ile ilişkili gen değişiklikleri ve mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar dahil olmak üzere çeşitli genetik mekanizmalara bağlı çeşitli bozukluklar grubudur. Edinilmiş epilepsiler travma, enfeksiyon veya felç gibi nörolojik bozukluklarla ilişkilidir.[38] Genetik etiyolojinin çıkarımı, yalnızca otozomal bir dominant bozukluğun aile geçmişine dayanabilir. Örneğin, Benign Ailevi Neonatal Epilepsi sendromunda, çoğu ailede potasyum kanalı genlerinden biri olan KCNQ2 veya KCNQ3'ün mutasyonları vardır.[39] Tersine, Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob epilepsi sendromunda, altta yatan mutasyon şu anda bireylerin sadece küçük bir kısmında belirlenmiştir.[40] Epilepsi genetiğinin anlaşılması ile ilgili gelişmeler, yeni sendromların tanımlanmasını ve bilinen sendromların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Bu gelişmelere rağmen, birçok durumda idiyopatik epilepsinin en yaygın biçimlerinden hangi genlerin sorumlu olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle, genetik tanı koyulması standart bir tanı aracı olarak kullanılmasa da tanı koyulan ve az görülen epilepsi vakalarında yararlı olabilir.[41] Genetik etiyolojide, Çevresel faktörlerin nöbet bozukluklarına katkıda bulunduğu kabul edilmektedir; örneğin, epilepsili birçok kişinin uykusuzluk, stres ve hastalıkla nöbet

geçirme olasılığı daha yüksektir. Genetik etiyoloji, bireyin epilepsisine neden olmada önemli etkiye sahip patojenik bir varyantı (mutasyonu) ifade eder.[34] Genetik hastalığa neden olan varyantlar genellikle de novo olarak ortaya çıkar ve kalıtımla geçmez, bu nedenle hastanın epilepsisi için genetik bir nedeni olmasına rağmen, ailede epilepsi öyküsü genellikle mevcut değildir.[42]

2.1.2.3. Enfeksiyöz etiyoloji

Dünya çapında en yaygın etiyolojilerden biriside epilepsinin bir enfeksiyon sonucu ortaya çıkmasıdır.[43] Enfeksiyöz etiyoloji kavramı, nöbetlerin oluşumuna neden olan bir enfeksiyonu ifade eder. Enfeksiyöz etiyoloji, menenjit veya ensefalit gibi akut enfeksiyonların neden olduğu nöbetler yerine epilepsili bir hastayı ifade eder. Dünyanın belirli bölgelerinde HIV, nörosistiserkozis, tüberküloz, subakut sklerozan panensefalit, serebral sıtma, zika virüsü ve sitomegalovirüs ve serebral toksoplazmozis gibi konjenital enfeksiyonlar bulunur. Bu enfeksiyonlar yapısal bozukluklarla da ilişkili olabilir. Enfeksiyöz bir etiyoloji spesifik bir tedavi gerektirir ve akut enfeksiyondan sonra nöbetlere neden olan viral ensefalit gibi postinfeksiyöz epilepsinin gelişimini de ifade edebilir.[34]

2.1.2.4. Metabolik etiyoloji

Metabolik epilepsi kavramı, nöbetlerin, hastalığın temel semptomu olduğu bilinen veya varsayılan bir metabolik bozukluktan doğrudan kaynaklanmasıdır. Metabolik nedenler, vücutta porfiri, üremi, aminoasidopatiler veya piridoksine bağımlı nöbetler gibi belirtilerle veya biyokimyasal değişikliklerle iyi tanımlanmış bir metabolik bozukluk anlamına gelir. Çoğu durumda, metabolik bozuklukların genetik bir kusuru olabilir. Çoğu metabolik epilepsinin genetik bir temeli olması muhtemeldir, ancak bazıları serebral folat eksikliği gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Epilepsinin spesifik metabolik nedenlerinin belirlenmesi, spesifik tedavilere yönelik çıkarımlar ve zihinsel bozukluğun potansiyel olarak önlenmesi nedeniyle son derece önemlidir. [34]

2.1.2.5. İmmün etiyoloji

İmmün epilepsi kavramı, nöbetlerin, doğrudan hastalığın temel semptomu olduğu bir immün hastalıktan kaynaklanmasıdır. Son zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda karakteristik özellikte bir dizi immün epilepsi tanılanmıştır.[43] Otoimmün aracılı merkezi sinir sistemi inflamasyonu göstergeleri immün etiyolojisini kavramsallaştırabilir. Bu otoimmün ensefalititlerin teşhisi, antikor testlerine daha fazla erişimin sağlanmasıyla, hızla artmaktadır. Örnek olarak anti N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefaliti verilebilir.[44] Bu etiyolojik kavram,

özellikle hedeflenen immünoterapilerle tedavi uygulamaları göz önüne alındığında, belirli bir kategoriyi hak etmektedir.[34]

2.1.2.6. Bilinmeyen etiyoloji

Epilepsili hastaların birçoğunda epilepsiye neden olan durumlar bilinmemektedir. Bilinmeyen etiyolojisi olan hastalara frontal lob epilepsisinde ki gibi temel elektroklinik semiyoloji ile tanı koymak mümkün değildir. Bu durum ülkelere ve sağlık hizmetlerine bağlı olarak farklılık göstermektedir.[34]

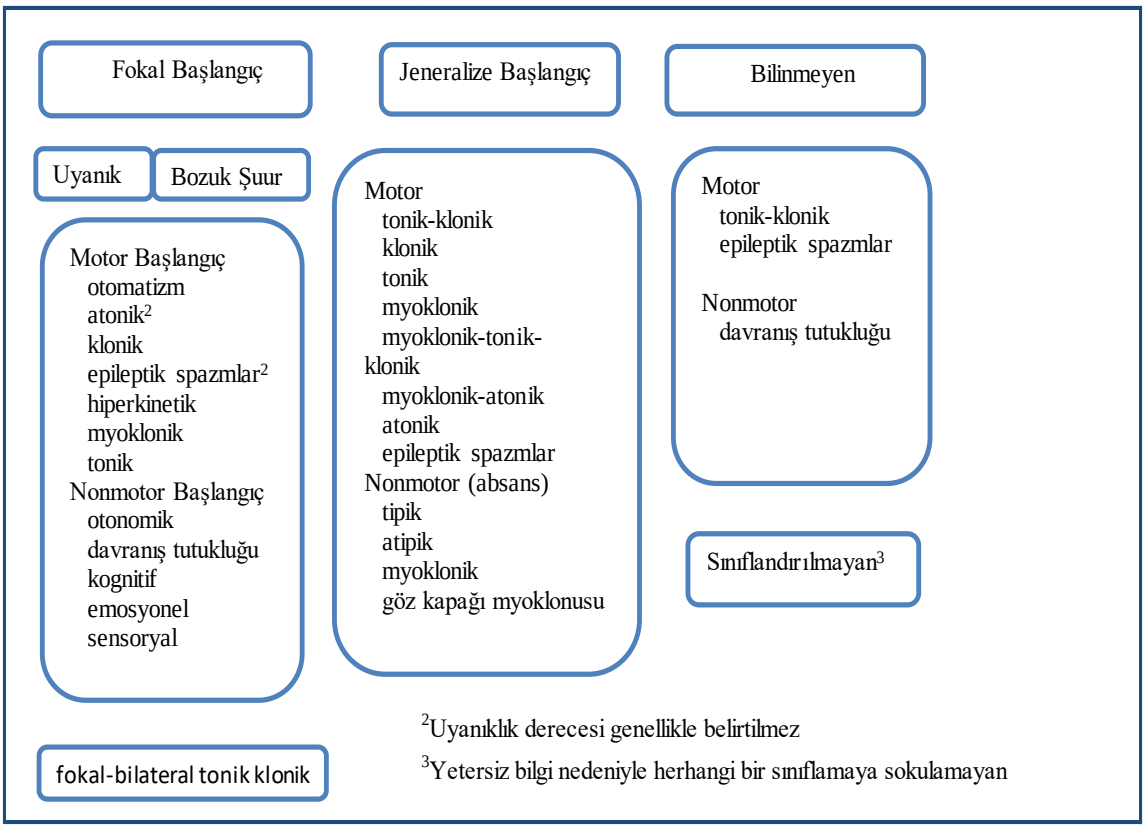
2.1.2.7. Komorbidite

Epilepsilerin çoğunun öğrenme, psikolojik ve davranışsal sorunlar gibi komorbiditelerle ilişkili olduğu konusunda artan bir farkındalık vardır. Öğrenme zorluklarından zihinsel engelliliğe, otizm spektrum bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik özelliklere ve psikososyal kaygılara kadar görülen durumların tipi ve şiddeti değişiklik gösterir. Epilepsinin şiddeti arttıkça, skolyoz, hareket bozuklukları, serebral palsi gibi motor defisitler veya yürüyüşte bozulma, uyku ve gastrointestinal sistem bozuklukları dahil bir dizi komorbidite görülebilir.[34]

2.1.3. Epilepsinin sınıflandırılması

Nöbet ve epilepsi sınıflandırma sistemleri, 1970'lerden beri klinik uygulama ve araştırmalarda kullanılmaktadır. Yıllar içinde, birden fazla revizyona uğrayan sınıflandırmanın en sonuncusu 2017'de Uluslararası epilepsiyle savaş derneği (ILAE) tarafından yapılmıştır.[34,45] Nöbetler ve epilepsi sınıflandırmaları önceden 1981 (ILAE), 1985 (ILAE) ve 1989'da (ILAE) oluşturulmuştur. Nöbet ve epilepsi sınıflandırmasına sahip olmak klinisyenler, bakım ekipleri, hastalar, aileler ve araştırmacılar için son derece önemlidir. Klinisyenler ve hasta bakım ekibi için bu sınıflandırmalar iletişimi ve tartışmayı geliştirir. Araştırma açısından, bu sınıflandırmalara sahip olmak, farklı nöbet ve epilepsi türleri için ilaç veya cerrahi tedavilerin ve tipik klinik süreçlerin araştırılmasını sağlar. Uluslararası epilepsiyle savaş derneği nöbet tipleri ve epilepsiler için yeni bir operasyonel sınıflandırma oluşturmuştur. 2017'de yapılan sınıflandırma, 1981/1985/1989 sınıflandırmalarıyla karşılaştırıldığında, birkaç önemli değişiklik içermektedir. Bu değişiklikler, sınıflandırmaların sezgiselliğini, şeffaflığını ve çok yönlülüğünü geliştirir ve önceden sınıflandırılamayan nöbet ve epilepsi türlerinin dahil edilmesine / sınıflandırılmasına izin verir.[46] Bu sistem, temel klinik özellikleri, EEG bulgularını, görüntüleme ve genetik yöntemleri sınıflandırarak nöbet ve epilepsileri daha iyi tanımlamayı amaçlamaktadır.[47] Farklı etiyolojilerdeki nöbetlere, nöbet türleri sınıflandırması uygulanabilir. Travma sonrası bir nöbet veya bir refleks nöbet,

farkındalık bozukluğu olsun veya olmasın odak olabilir. Etiyoloji bilgisi, örneğin fokal kortikal displazi varlığı, nöbet tipinin sınıflandırılmasına yardımcı olabilir. Herhangi bir nöbet uzayabilir ve bu nöbet tipi status epileptikusa yol açabilir. ILAE 2017'ye göre nöbet tipleri sınıflamasının genişletilmiş versiyonu oluşturulmuştur[45] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. ILAE 2017'ye göre nöbet tiplerinin sınıflandırılmasının genişletilmiş versiyonu

Epilepsi tipi sınıflandırması, kapsam olarak nöbet sınıflandırmasından daha geniştir ve birden fazla nöbet tipine sahip olma olasılığını göz önünde bulundurur. Genel klinik tablo, görüntüleme, genetik, laboratuvar testleri, prognozlar ve komorbiditeler hakkındaki bilgileri içerir. Çoğu durumda, sendrom ve etiyoloji, hastanın tedavisine rehberlik etmede önemli bilgiler sağlar.[46] Epilepsi tipleri ILAE 2017'ye göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre epilepsi 1) Fokal 2) Jeneralize 3) Kombine Jeneralize-Fokal 4) Bilinmeyen olarak kategorilendirilmiştir[34] (Şekil 2.1). Bir hastayı bu kategorilerden birine yerleştirmek için, hastanın sahip olduğu tüm nöbet türlerinin sınıflandırması kullanılır ve ardından bu dört kategoriden birine toplu olarak eşlenir. Yeni grup "Kombine Genelleştirilmiş ve Fokal Epilepsi", Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu gibi epilepsi sendromlarının olduğu ve hem genel hem de fokal

nöbetlerin olağan olduğu kabul edilerek tasarlanmıştır.[46] Fokal Epilepsiler, fokal ve multifokal bozuklukların yanı sıra bir hemisferi kapsayan nöbetleri içerir. Fokal bilinçli nöbetler, fokal bozulmuş bilinç nöbetleri, fokal motor nöbetler, fokal motor olmayan nöbetler ve fokalden bilateral tonik-klonik nöbetleri içeren bir dizi nöbet türü görülebilir. İnteriktal EEG tipik olarak fokal epileptiform deşarjları gösterir, ancak tanı klinikte yapılır. Kombine jeneralize ve fokal epilepsiler hem jeneralize hem de fokal nöbetleri olan hastaları içerir. Tanı, EEG bulguları ile desteklenen klinik temelde konur. İktal kayıtlar faydalıdır ancak gerekli değildir. İnteriktal EEG, hem jeneralize dikenli dalga hem de fokal epileptiform deşarjları gösterebilir, ancak tanı için epileptiform aktivite gerekli değildir. "Bilinmeyen" epilepsi terimi, hastanın epilepsi hastası olduğunun anlaşıldığı, ancak klinisyenin epilepsi türünün fokal mi yoksa genelleştirilmiş mi olduğunu belirleyemediğini, yeterli bilgi bulunmadığını belirtmek için kullanılır. Bu, çeşitli nedenlerden dolayı olabilir. EEG'ye erişim olmayabilir veya EEG çalışmaları bilgilendirici olmayabilir yada normal olabilir. Nöbet tipleri bilinmiyorsa, Epilepsi tipi benzer nedenlerle bilinmeyebilir, ancak ikisi her zaman uyumlu olmayabilir. Örneğin, hasta fokal özellikler ve normal EEG kayıtları olmaksızın birkaç simetrik tonik-klonik tarzda nöbetler geçirmiş olabilir. Dolayısıyla nöbetlerin başlangıcı bilinmemektedir ve kişinin bilinmeyen bir epilepsi tipi vardır.[34] Epilepsi sendromları, birlikte ortaya çıkan özellik kümelerini (nöbet tipleri, EEG bulguları, görüntüleme bulguları, yaşa bağlı özellikler, tetikleyiciler ve bazen prognoz) ifade eder. Epilepsi sendromu teşhisi, bazı hastalar için epilepsi tipini tanımlamaktan daha karmaşıktır.[46] Bilinen birçok sendrom olsa da, ILAE hiçbir zaman resmi olarak epilepsi sendromlarının bir listesini sınıflandırmamıştır.[34,35]

2.1.4. Epilepsinin fizyopatolojisi

Epilepsi, bozulmuş beyin aktivitesi ve anormal veya aşırı beyin nöronal aktivitesi nedeniyle hızlı epileptik nöbet oluşumu ile karakterize edilen ciddi bir nörolojik durumdur. Daha kesin olarak, epilepsi, eksitatör ve inhibitör nörotransmisyon arasındaki dengesizlik nedeniyle ortaya çıkan anormal senkronize nöronal ateşlemeden kaynaklanır.[6] Epileptik nöbet; beyinde anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteye bağlı geçici semptomların görülmesidir.[48] Nöbet, beyindeki eksitatör ve inhibitör ileti arasındaki normal denge bozulduğunda ortaya çıkar. Bu eksitatör ve inhibitör ileti arasındaki dengesizlik genler ve subselüler sinyal kaskadlarından yaygın nöronal ağlara kadar beyin fonksiyonlarının farklı seviyelerindeki değişmelerden kaynaklanabilir. Bu dengeyi değiştiren faktörler edinsel ya da genetik olabilir. Epilepsiye yol açan genetik

patolojiler herhangi bir ağ seviyesinden (kortikal displazide anormal sinaptik bağlantı) reseptör seviyesine (Angelman sendromunda anormal γ-aminobütirik asit [GABA] reseptör alt birimleri) anormal iyonik kanal fonksiyonuna (benign familyal neonatal epilepside potasyum kanalı mutasyonları) sebep olabilir. Kafa travması ya da uzamış ateşli nöbetler sonrasında hipokampal ağın yapısal değişikliği ise edinsel patolojiler arasındadır.[49] Voltaj kapılı sodyum, potasyum, kalsiyum, klorür iyonu kanalları ile asetilkolin ve GABA reseptör aracılı iyon kanalları nöronal uyarılabilirlikte önemli bir rol oynar.[41,50] İyon kanalı disfonksiyonu ile sonuçlanan gen mutasyonları çeşitli epilepsi sendromlarının gelişmesine yol açar. Mutasyonların çoğu, iyon kanalları veya bunların aksesuar alt birimlerini kodlayan genlerde bulunur ve böylece 'epilepsi kanalopatileri' kavramı ortaya çıkar.

Genetik analizler, sodyum kanalopatileri içeren çok sayıda mutasyon göstermiştir. Jeneralize epilepsisi olan hastalarda SCN1A, SCN2A ve SCN1B genlerindeki voltaj-kapılı sodyum kanallarının alt birimlerini kodlayan mutasyonlar tanımlanmıştır (en sık SCN1A genindeki mutasyonlar tanımlanmıştır). Voltaj-kapılı sodyum kanalı NaV1.1'in (voltaj kapılı sodyum kanalı, tip 1) kanal oluşturucu bir alt-birimini kodlayan SCN1A geni, epilepsiye özgü mutasyonlar için ortak bir hedeftir. SCN1A geni, beyinde, özellikle de aksiyon potansiyellerinin oluştuğu aksonların ilk segmentlerinde yoğunlaşmıştır. Bu şekilde, bu sodyum kanalları, komşu hücrelerin uyarılabilirliğini belirleyecek olan aksiyon potansiyelleri açısından nöronun çıkışını düzenlemek üzere dengelenir. Sodyum kanalları nöral ağların ve aynı zamanda bireysel nöronların uyarılabilirliğini etkiler. Bu hassas ayarlanmış sistemdeki uyarma ve inhibisyon dengesizliği, hipereksitabilite, aşırı nöron ateşlemesi ve nöbetlere neden olur.[50]

KCNQ2 ve KCNQ3 genleri, tekrarlayan nöronal deşarjları kontrol eden nöronal membranın repolarizasyonuna aracılık eden M tipi voltaj kapılı potasyum kanalının alt birimlerini kodlar. Yapılan fonksiyonel çalışmalar mutasyona uğramış bu kanalların nöronal hipereksitabiliteyi artırarak işlev kaybına neden olduğunu göstermiştir.[41] Uyarılabilir hücrelerde rol alan içeri doğrultucu potasyum kanalları (K_{ir}) aksiyon potansiyelinin sonlarına doğru aktifleşir ve hücre içine potasyum iyonunun geçişini sağlarlar. Böylece aksiyon potansiyelini membran dinlenim potansiyeli durumuna getirerek hücre uyarılabilirliğini kontrol eder. K_{ir} kanallarının repolarizasyonu hızlandırarak aksiyon potansiyelini tekrarlanabilir bir süreç haline getirdiği söylenebilir. Ayrıca K_{ir} kanalları nöronlar arasında biriken potasyum iyonunu tamponlar ve epileptik atağın başlamasından sorumlu olan potasyum konsantrasyonunun artışını engeller.

Bu kanalların fonksiyonlarının bozulması durumunda hücre içi ve dışındaki potasyum iyon miktarının değişmesiyle hücrenin uyarılabilirliği artar ve epilepsi görülür. Yapılan çalışmalarda K_{ir} kanallarından K_{ir}2.x, K_{ir}3.x, K_{ir}4.1 ve K_{ir}6.2 kanallarının epilepsiyle ilişkili olabileceği ifade edilmiş olup özellikle K_{ir}4.1'in ciddi öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Mutasyon tanımlanmış genlere ek olarak K_{ir}4.1 kanalını kodlayan KCNJ10 geninde ki hatalı değişiklikler ve K_{ir}6.2 kanalını kodlayan KCNJ11 genindeki mutasyonlar epilepsiyle ilişkilidir.[51] Ayrıca klorür iyon kanalını kodlayan CLCN2, kalsiyum iyon kanalını kodlayan CACNA1A, CACNA1H ve CACNB4 genlerindeki mutasyonlar da epilepsiyle bağlantılıdır.[41] Tüm bu iyon kanallarındaki mutasyonlardan dolayı eksitatör ve inhibitör ileti zıt etki göstererek fonksiyon kaybına neden olur. Bu etki eksitatör iletinin artması, inhibitör iletinin azalmasıyla sonuçlanır. Epilepsi oluşumunda iyon kanalları haricinde GABAerjik sisteme ait genetik bozukluklarda mevcuttur.[52] Merkezi sinir sisteminde GABA, başlıca inhibitör nörotransmitterdir. $GABA_A$, $GABA_B$ ve $GABA_C$ reseptörleri aracılığıyla hareket eder.[53] $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörleri merkezi sinir sisteminde yaygın şekilde dağılırken $GABA_C$ reseptörleri büyük oranda retinada bulunur.[54] $GABA_A$ ve $GABA_C$ reseptörleri iyonotropik, $GABA_B$ reseptörleri ise metabotropiktir. İnsanlarda GABA reseptörü alt birimleri α1, γ2 ve δ sırasıyla GABRA1, GABRG2 ve GABRD genleri tarafından kodlanan proteinlerdir. Yapılan çalışmalar bu genlerdeki değişikliklerin inhibitör GABA reseptörlerinin yapısında ve işlevinde değişikliklere yol açtığını ortaya çıkarmıştır.[53] GABA'nın $GABA_A$ reseptörüne bağlanması, postsinaptik membranın hiperpolarizasyonuna yol açan klorür iyonlarının (Cl^-) akmasına izin veren kanalın açılmasıyla sonuçlanır. Böylece hızlı bir inhibisyon gerçekleşir.[55] $GABA_B$ potasyum iletkenliğini artırır ve kalsiyum iyon girişini azaltır. Böylece nörotransmitterlerin presinaptik salınımı inhibe olur.[52,56] Bozulmuş GABAerjik inhibisyon epilepsinin patofizyolojisinde rol oynar.[57] Çeşitli nedenlerle GABAerjik sinapsların hasarı ya da mevcut GABA'nın kullanılamamasından dolayı GABA inhibisyonunun bozulmasının sonucu olarak jeneralize nöbetler oluşabilir.[58] Ayrıca birçok epilepsi tipinin aşırı glutamaterjik sinaptik iletim bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir.[59] Glutamat beyindeki ve medulla spinalisteki temel eksitatördür. Metabotropik (mGluR) ve iyonotropik (iGluR) olmak üzere iki tip reseptöre sahiptir. Metabotropik reseptörler, G proteini ile bağlantılı olup IP3 (inozitol trifosfat) ve DAG (diaçilgliserol) seviyelerini yükselten ya da hücre içi cAMP seviyesini düşüren reseptörlerdir. Beyinde yaygın bir şekilde dağılırlar ve hem presinaptik hem de postsinaptik kontrolü sağlarlar. Özellikle

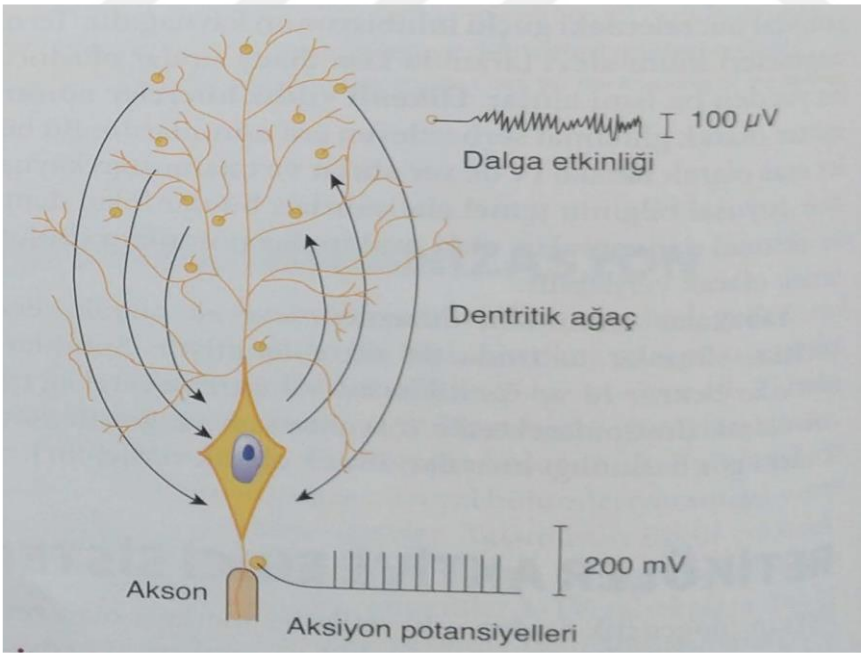
hipokampus ve serebellumda sinaptik plastisitenin üretiminde görevlidirler.[54] Metabotropik glutamat reseptörleri üç fonksiyonel gruba sınıflandırılır. Grup I, mGluR1 ve mGluR5; Grup II, mGluR2 ve mGluR3; Grup III, mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8'i içerir.[60] Grup I mGluR aktivasyonu IP3 hidrolizi oluşturarak intraselüler Ca^{+2} salınmasına ve eksitatör zar depolarizasyonuna sebep olur. Sınıf II ve sınıf III mGluR'ler, inhibitör reseptörler olarak kabul edilir.[61] Temporal lob epilepsisinde ve fokal kortikal displazi hastalarında mGluR5 immünoreaktivitesinin up-regülasyonu tanımlanmıştır.[62] İyonotropik reseptörler ise kimyasal kapılı iyon kanallarıdır ve kainat, AMPA (α-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate), NMDA (N-metil-D-aspartat) olmak üzere üç alt tipi vardır.[54] Hayvanlarda yapılan çalışmalarda Glutamat veya iGluR agonistlerinin uygulanması epileptiform aktivite ortaya çıkardığı ortaya konmuş olup epilepsi tedavisi için iGluR antagonistlerinin çeşitli hayvan modellerinde nöbetlerin azaltılmasında etkili oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca, epilepsili hastalar ve epilepsi hayvan modellerinde glutamaterjik aktiviteyi gösteren artmış glutamat ve aspartat seviyeleri gösterilmiştir.[59]

2.2. Elektroensefalografi ve Elektrokortikografi

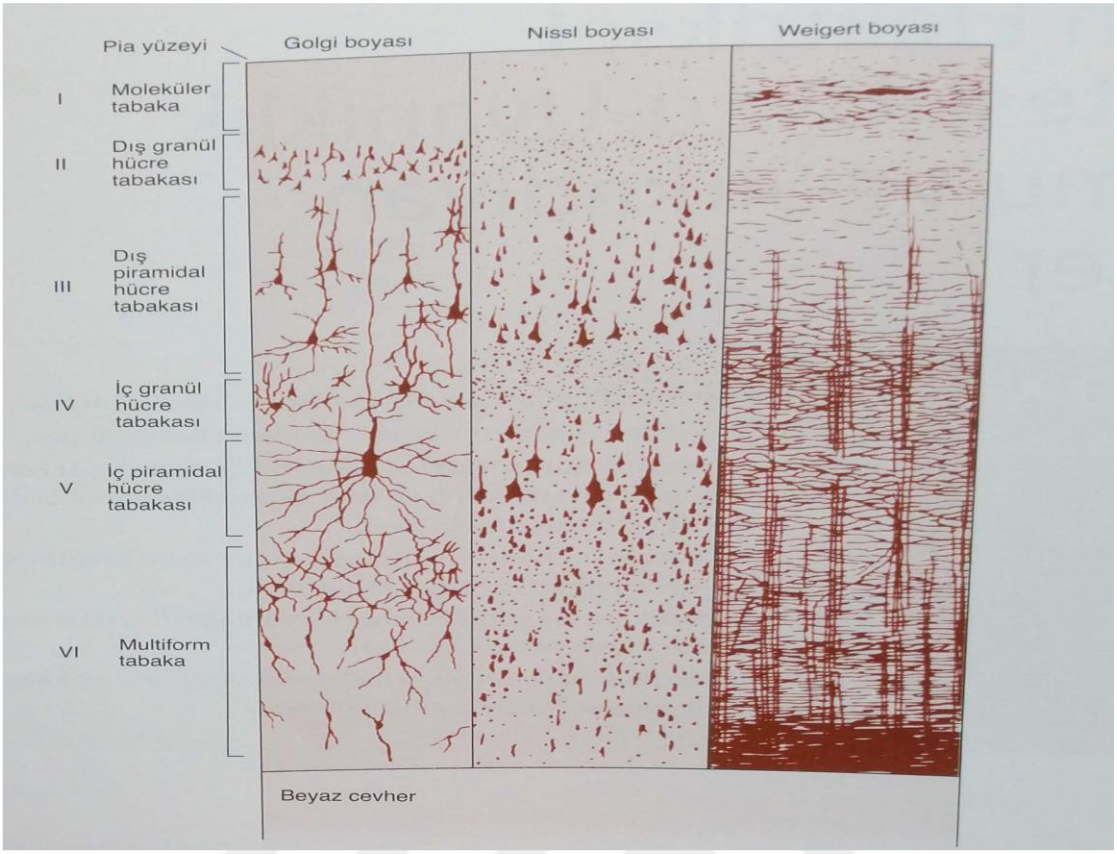
Beynin temel elektriksel aktivitesi ilk kez 19. yüzyılda, anestezi altında olmayan hayvanlarda tanımlanmıştır. Daha sonraları bu aktivite Hans Berger tarafından sistemli şekilde analiz edilmiş ve bu şekilde beyindeki potansiyel değişiklerin kayıt edilmesine Elektroensefalografi (EEG) adı verilmiştir. EEG kayıtları kafa derisine yerleştirilmiş elektrotlarla yada beyin üzerine yada içine yerleştirilmiş elektrotlarla kaydedilebilir. Elektrotların korteksin pia yüzüne yerleştirilmesiyle elde edilen kayıtlara ise ECoG kaydı adı verilmektedir.

EEG, dentritik postsinaptik potansiyellerin toplamıdır (Şekil 2.3). Kortikal hücrelerin dendritleri, serebral korteks yüzeyel katmanlarında lokalize ve yoğun şekilde paketlenmiş birimlerden oluşmaktadır (Şekil 2.4). Dentritlerde ilerleyici potansiyeller oluşabilir. Her hücrenin dentritleri üzerindeki eksitatör ve inhibitör sonlanmalar aktiflendiğinde, akım içe ve dışa doğru akar ve dentrit uzantılarının kalan bölümüyle hücre gövdesi için bir akım kaynağı oluşturur. Bu nedenle, hücre gövdesi-dentrit ilişkisi sürekli yer değiştiren bir dipol halindedir. Bu dipoldeki akımın akışı, belli bir hacim iletken içinde dalga benzeri potansiyel dalgalanmalar yaratır (Şekil 2.3). Dendrit aktivitesinin toplamı, hücre gövdesine göre negatif olduğunda nöron depolarize olur ve aşırı uyarılabilir bir hal alır. Bu aktivite toplamı pozitif olursa, nöron hiperpolarize ve daha az uyarılabilir hale geçer.[63]

EEG, kortikal beyin aktivitesinin doğrudan ölçümünü sağlayan nörolojik bozuklukların incelenmesinde iyi bilinen noninvazif bir yöntemdir. EEG sinyalleri, nöbet aktivitesiyle ilgili bilgiler sağlayarak, epileptik bozuklukların arkasındaki mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olur. İnsan beyni, karmaşık ara bağlantıları olan ve elektrik sinyalleri üreten milyonlarca nörondan oluşur. Elde edilen EEG kayıtlarının sabit ve doğrusal olmayan, doğası gereği karmaşık olduğu gözlemlenir. Bu devasa verilerin görsel analizini yapmak zordur. Analizle profesyoneller tarafından yürütülen derin bir araştırmanın yanı sıra öznel yargı gerektirir. Ancak profesyonel bir analizden sonra bile EEG verilerinde mevcut olan hataları en aza indirmek oldukça zordur.[64] Nörogörüntülemede büyük ilerlemelere rağmen, EEG, nöbet geçiren hastalar için kritik olmaya devam etmektedir. EEG, uzun yıllar boyunca videosuz kısa (20-30 dakika) bir kayıt olan 'rutin' EEG anlamına geliyordu. Teknolojik (dijital) ilerlemeyle birlikte, EEG iki ana yoldan eş zamanlı video kaydetme ve uzun süreli kayıt yapma yeteneği sayesinde gelişti. Sonuçta rutin EEG'nin faydası azalırken, uzun süreli EEG ve EEG videonun faydası artmış ve kullanımı oldukça yaygın hale gelmiştir.[65] Ayakta kısa EEG, ayakta videolu kısa EEG, ambulatuvar EEG, yatarak tedavi gören uzun süreli video olmadan EEG, uzun süreli EEG-video izleme gibi farklı EEG kayıt türleri vardır.[66]



Şekil 2.3. Büyük bir kortikal nöronun akson ve dentritlerinin verdiği elektriksel yanıtların şematik karşılaştırılması.



Şekil 2.4. Serebral korteksin yapısı.

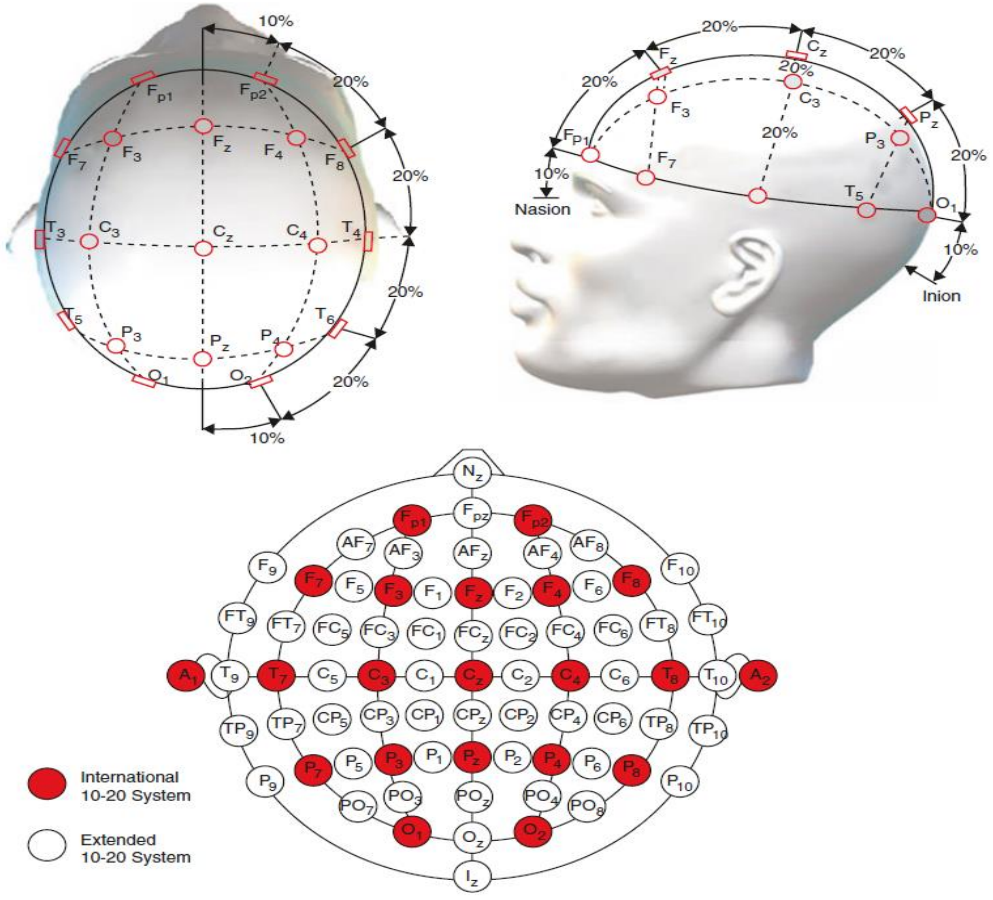
2.2.1. EEG dalgaları

EEG'nin keşfinden bu yana, bilim adamları beyin fonksiyonlarını daha iyi anlamak için EEG tabanlı teknikler geliştirdiler ve bu bilgiyi teşhis, tedavi, iletişim ve rehabilitasyon dahil olmak üzere birçok amaç için kullandılar. Bu alandaki araştırma ve geliştirmenin hızlı büyümesi, EEG dahil invaziv olmayan beyin kayıt tekniklerinin gelecekteki çalışmaları için zemin oluşturmaktadır. EEG, beynin elektriksel aktivitelerini kaydetmek için kullanılan en yaygın noninvaziv yaklaşımlardan biri olsa da, lokal alan potansiyelleri (LFP'ler) ve tek ünite kayıtları dahil olmak üzere daha derin yapılarda intrakortikal kayıtlar veya bir elektrokortikogram (ECoG) ile kortikal yüzeyde invaziv kayıtlar elde edilebilir.[67]

Elektrofizyolojik kayıtlar saçlı deriden, kaydedici elektrotlar aracılığıyla hücrelerin elektron akışıyla sağlanan potansiyel değişimlerinin algılanmasıyla gerçekleşmektedir. Hücre dışında dirence karşılık gelen net iyon akışı voltaj olarak kayıt edilebilir. EEG kaydı alınırken aktif ve referans elektrotlar kullanılarak kayıt alınmaktadır. Aktif elektrotlar EEG kaydı alınacak alana yerleştirilir. Referans ya da indifferent adı verilen ve potansiyeli sıfır (0) kabul edilen elektrot, aktif olan elektrottan uzak kabul edilen bir alana yerleştirilir ve çoğunlukla bu alan kulak memesidir. Aktif elektrotlar ile

indifferent veya referans olarak adlandırılan elektrot arasındaki potansiyel farkının ölçümüyle kayıtlar alınır. Çeşitli amaçlar için yeri belirlenen elektrotların yerleşimi bipolar ve referans (indifferent) elektrotlar ile gerçekleştirilir. Kayıt elektrotlarının yerleşimi genellikle uzunlamasına iki kutuplu yerleşimdir. Elektrotlar beyin hemisferlerinin her biri üzerinde öne arkaya doğru uzanım gösterirler. İki kutuplu bir montajda, komşu elektrotlar, önden arkaya (uzunlamasına bipolar) veya yan yana (enine bipolar) olarak birbirleriyle eşleştirilir. Buna göre elektrotların yerleşimi uluslararası standartlarda kabul edilen 10-20 sistemi ile gösterilmiştir. (Şekil 2.5).

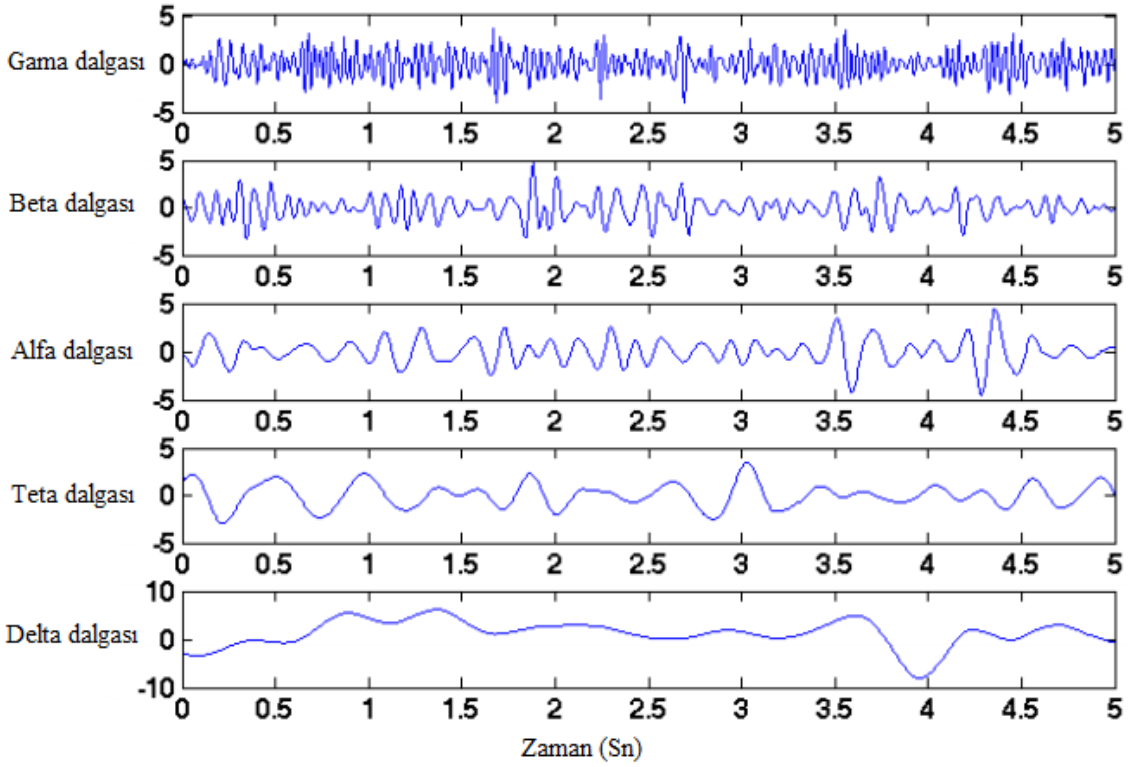
Bu sistemde her elektrot adı, belirli bir anatomik konumu ifade eden bir harf ve sayı kombinasyonudur. ("Fp" frontal kutup; "F" Frontal; "T" Temporal; "C" Central (merkezi); "P" parietal; ve "O" oksipital). "Z" alt simgesi ise, orta hat elektrotları için sıfır anlamına gelir. Çift sayılar, sağ hemisferdeki elektrot konumlarına, tek sayılar sol hemisferdekilere karşılık gelir. Daha küçük sayılar orta hat sıfırına ("z") daha yakındır ve daha büyük sayılar daha fazla yanal elektrotları temsil eder.[67]



Şekil 2.5. Uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotların kafa derisi üzerindeki yerleşimi

2.2.2. EEG dalga tipleri

EEG, beyin nöronlarındaki iyonik akımlardan kaynaklanan voltaj dalgalanmaları olarak temsil edilen beyin aktivitesinin elektriksel kaydıdır.[68] EEG, kafa derisine beyin üzerine yerleştirilen elektrotlarla kaydedilebilir (non-invaziv). EEG sinyallerinin genliği 10 - 200 V arasında değişir ve frekans 0.5 – 40 Hz aralığındadır. EEG dalga formu beş farklı frekans bandında sınıflandırılır (alfa, beta, teta, delta ve gama bantları) .[69] Delta (δ) dalgaları (0.5 -4 Hz), normalde derin ve bilinçsiz uyku sırasında tespit edilen en yavaş EEG dalgalarıdır. Delta ayrıca bebeklerin EEG'lerinde de görülmektedir.[70] Tipik olarak, çocukların delta aktivitesi en fazla posterior kortikal bölgelerde, yetişkin delta ise frontal bölgelerde en güçlüdür.[67] Bazı uyku ve sessiz odak durumlarında teta (θ) dalgaları (4–8 Hz) gözlenir. Teta ayrıca rahatlama ve yaratıcı durumlarla ilişkilendirilmiştir. Alfa (α) bandı (8 – 14 Hz), gözler kapalı, ancak hala uyanık olan gevşeme dönemlerinde ortaya çıkar. Beta (β) dalgaları (14 – 30 Hz) normal bilinç ve aktif konsantrasyon sırasında ortaya çıkar. Son olarak, Gama (γ) dalgalarının (30 Hz'nin üzerinde) görsel uyarıma yanıt olarak daha güçlü elektrik sinyallerine sahip olduğu bilinmektedir. (Şekil 2.6) EEG sinyalinin beş farklı frekans bandını göstermektedir.[71]



Şekil 2.6. EEG sinyallerinin frekans bantları[71]

2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Son yıllarda epilepsi tedavisi için birçok yeni tedavinin temelini hayvan modelleri oluşturmuştur.[72] Epileptik nöbetlerin patofizyolojisini değerlendirmek ve temel moleküler mekanizmayı anlamak için deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Deneysel hayvan modelleri temel olarak üç kategoriye ayrılabilir. Birincisi kimyasal konvülzanlar veya elektriksel uyarı ile indüklenen deneysel nöbetler, ikincisi refleks epilepsiler ve üçüncüsüde idiyopatik epilepsilerdir.[73] En iyi bilinen ve en sık kullanılan ajanlar, glutamaterjik agonist kainik asit, kolinerjik agonist pilokarpin ve GABA reseptörlerinin bir antagonisti olan pentilentetrazoldür.[73,74] Son yıllarda hayvan modellerinde yapılan çok sayıda araştırma sonucunda kullanılan yeni ilaçlar terapötik seçenekleri genişletmiştir. Hayvan modellerinde oluşturulan nöbetler insanlarla benzerlik gösterdiği için ilaç geliştirmede bu modellerin değeri çok önemlidir. Diğer taraftan, bipolar bozukluklar veya migren gibi merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları için hayvan modelleri mevcut değildir.[75] Deneysel olarak birçok nöbet modeli oluşturulabilir. Kompleks parsiyel nöbetler, basit parsiyel nöbetler, jeneralize absans nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler ve status epileptikus modelleri sık olarak kullanılmakla birlikte elliden fazla nöbet modeli sınıflandırılabilir.[76] (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Deneysel epilepside kullanılan hayvan modelleri

Sistemik konvülsanlar		Lokal konvülsanlar	
Nöbet modeli	Kimyasallar	Nöbet modeli	Kimyasallar
Basit parsiyel akut	Penisilin	Kompleks parsiyel	Kainik Asit
Kompleks parsiyel kronik	Tetanus toksini	Jeneralize Klonik/tonik	Bikukullin
Basit parsiyel akut	Striknin	Jeneralize Klonik/tonik	Bemegrid
Basit parsiyel kronik	Alümin	Jeneralize Klonik/tonik	Isoniazid
Basit parsiyel kronik	Kobalt	Jeneralize Klonik/tonik	Methionine Sulfoksimin
Basit parsiyel kronik	Tungstik asit	Jeneralize Klonik/tonik	Pentilenetetrazol (PTZ)
Basit parsiyel kronik	Demir	Jeneralize Klonik/tonik	Pikrotoksin, Flurotil

2.3.1. Basit parsiyel akut modeller

2.3.1.1. Penisilin modeli

Deneysel epilepsi, penisilin modelini ilk defa Walker tanımlamıştır.[77] Yaygın bir antibiyotik olan penisilin, deneysel epilepsi modeli oluşturmak için kimyasal bir konvülzan olarak işlev görür.[78] Bu modelde, penisilinin lokal kortikal uygulanması GABAerjik inhibe edici potansiyelleri lokal olarak bloke eder ve interiktal epileptiform aktivite oluşmasına neden olur.[79] Bu modelde oluşan epileptik aktivite lokal olarak başlamasına rağmen yayılır ve jeneralize epilepsiye neden olur. Bu durumda oluşan aktivite grand mal epilepsiye benzerlik gösterebilir. Penisilinin korteks yüzeyine direkt olarak uygulanması GABAerjik inhibitör sistemini bloklamasının yanısıra önemli düzeyde nöron kaybına ve verilen doza bağlı olarak hipokampal hacimde azalmalara neden olur.[80] Çalışmalarda penisilinin, $GABA_A$ reseptörünün ($GABA_AR$) antagonisti olduğu bildirilmiştir.[81,82] GABA'yı inhibe etmek için en az 100–5.000 μM (Mikromolar) penisilin gereklidir.[83] Neokortekse yapılan penisilin enjeksiyon alanı, epileptik nöbetlerin kaynağı halini alır. Penisilin enjeksiyonundan sonraki 2-5 dk içerisinde deşarjlar gelmeye başlar. Bu deşarjlar insanlarda oluşan interiktal dikenlere benzer şekildedir.[84] Oluşan bu interiktal diken dalgaları, kortekse yerleştirilen elektrotlar sayesinde ECoG kayıtlarında görüntülemek mümkün olmaktadır. Penisilin epilepsi modeli, epilepsinin nöronal temeli hakkındaki soruları yanıtlamak için en önemli modellerden biri olmuştur. Bu model aynı zamanda nöbet aktivitesinin yayılma analizi için de uygun bir modeldir.[73]

2.3.2. Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri

Beyin korteksine uygulanan kurşun, alüminyum, nikel, kalay, bizmut, kadmiyum, krom, titanyum, demir, civa, kobalt, vanadyum, tungsten, berilyum, ve çinko gibi metaller basit parsiyel epilepsinin kronik modellerini oluştururlar.

2.3.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri

Kompleks parsiyel epilepsi nöbetleri genelde hipokampus, amigdala ve nadir olarakta temporal neokorteks veya ekstratemporal yapılarda görülür. Kompleks parsiyel epilepsi nöbetleriyle ilgili farklı modeller (Kainik asit, tetanoz toksini, kindling [tutuşma] prepriform korteks) geliştirilmiştir.

2.3.3.1. Kainik asit modeli

Glutamatın potansiyel bir analoğu olan kainik asit, sıçan kortikal nöronlarında güçlü bir eksitatör etkiye sahiptir.[82] Glutamata bağımlı olan kainik asit reseptörleri epileptik nöbetlerin tekrarlamasında diğer bir yolak olarak tespit edilmiştir.[85]

Kainik asit nörotoksik bir ajandır ve bu ajanın sıçanlara enjeksiyonuyla, uygulama şekline ve dozuna bağlı olarak konvülsiyonlara, nörotoksik eksitasyona bağlı nöbetlere ve uzun zaman sonra da spontan tekrarlayan nöbetlere neden olmaktadır.[86]

Kaninik asit, amigdala, hipokampus, striatum ve substantia nigra dahil çeşitli yapılara uygulanmıştır veya intraventriküler olarak enjekte edilmiştir. Her durumda, epileptik nöbetler tetiklenmiştir.[87] KA, insan temporal lob epilepsisini taklit eden progresif limbik nöbetlere neden olur. Bu model, 4 mg / kg ila 15 mg / kg enjeksiyon yoluyla kronik veya akut epilepsiyi indüklemek için kullanılır. Hipokampus, KA'nın etkilerine karşı özellikle savunmasızdır, çünkü KA reseptörlerinin çoğu Hipokampusun CA3 alanında bulunmaktadır.[88] Status epileptikus (SE) doruk noktasında nöron ölümü ve Hipokampus (Hp) ve dentat girus alanlarında inflamatuar bir reaksiyon vardır. EEG aktivitesi temel olarak limbik sistemden kaynaklanan fokal nöbetlerle karakterizedir.[82] KA'nın nöbetlere katıldığı bir diğer mekanizma Hp'deki $GABA_B$ reseptörlerinin mRNA'sında ve Hp'nin granüler hücrelerinde $GABA_B$'nin mRNA'sında bir azalma olmasıdır.[89]

2.3.3.2. Kindling (Tutuşma) modeli

Goddard tarafından yapılan araştırmalar, sıçan beyninin birkaç subkortikal bölgesine uygulanan tekrarlanan düşük yoğunluklu elektrik uyaranlarının da epileptik nöbetleri tetikleyebileceğini göstermiştir. Bu uyarımdan kaynaklanan ilerleyici değişiklikler, tutuşma etkisi olarak tanımlanmıştır. Sıçanlarda, tutuşmaya en duyarlı alanlar, ön neokorteks, koku soğanı, preoptik alan, piriform korteks, amigdala, entorhinal korteks, hipokampus, septal alan ve talamusun bazı alanlarıdır.[90]

Kinling (tutuşma), hem temporal lob epilepsisi için hem de kompleks parsiyel epilepsi için çok önemli bir kronik hayvan modelidir.[91] NMDA reseptörlerinin, tutuşma sürecinde değiştiği ve NMDA reseptör bağımlı EPSP'leri artırdığı bildirilmiştir. NMDA reseptör aktivasyonunun epilepsi oluşumuyla ilişkili olduğu bilinmektedir.[92]

2.3.4. Jeneralize tonik-klonik (grand mal) epilepsi modelleri

2.3.4.1. Pentilentetrazol modeli

PTZ, deneysel epilepsi modeli oluşturmada sıklıkla kullanılan prokonvülzan $GABA_A$ reseptör antagonisti olan bir ajandır.[93] Pentilentetrazol (PTZ) antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve serebral uyarılabilirlik çalışmaları için sık tercih edilen deneysel bir modeldir.[94] Pentilentetrazolün, parenteral olarak uygulanması sıçanlarda, farelerde, primatlarda ve kedilerde konvülsif etkilere sahiptir.[73] PTZ'nin, genel olarak postsinaptik Cl^- kanallarıyla ilgili $GABA_A$ reseptörlerine bağlanarak reseptör blokajı yapması

nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırarak etki ettiğini göstermektedir.[95,96] Ayrıca PTZ'nin glutamat salınımını artırdığı da tespit edilmiştir.[59] PTZ ile oluşturulan nöbetler, insanlardaki jeneralize tonik-klonik, miyoklonik, nöbetlere benzemektedir. Ayrıca ilaçlara dirençli epilepsiler için uygun bir modeldir.[97] Akut epilepsi nöbet modeli oluşturulurken tek doz PTZ 60-100 mg/kg verilirken, kronik epilepsi modelinde bu 20-40 mg/kg i.p. şeklindedir.[98] Akut veya kronik dozlarda kullanıldığında PTZ konvülzif etkilere sahiptir. Hipokampus ve beynin birçok bölgesinde glutamerjik ve GABAerjik sistemleri etkiler.[99] PTZ'nin sıçanlarda hipokampal atrofiye neden olduğu hipokampusta selektif nöron kaybı ve astrositoza neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PTZ'nin sıçanlarda manyetik rezonans (MRG) görüntülemelerinde serebellum hacminde azalma görülmüştür.[73]

2.4. Oksidatif Stres

2.4.1. Serbest radikaller

Serbest oksijen radikalleri veya daha genel olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) normal hücresel metabolizmanın ürünleridir.[100,101] Artan oksidatif / nitrozatif stres genellikle hücresel antioksidan savunmalarının ROS ve RNS'yi inaktive edemediği bir durumu tanımlar. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon zincirlerinde serbest radikallerin miktarı belirlenir.[102] Mitokondrinin, oksijen radikallerinin oluşum alanı olduğu iyi bilinmektedir; Süperoksit ($O_2\cdot^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikal ($OH^\cdot$) dahil kısmen indirgenmiş ROS'un birçok farklı çeşidi vardır.[103] ROS teriminin modern kullanımı, hem oksijen radikallerini hem de kolayca serbest radikallere dönüşen radikal olmayan (O_3, H_2O_2) reaktif oksijen türlerini içerir. RNS, nitrik oksit (NO) ve NO'dan türetilen peroksinitrit ($ONOO^-$), nitrosil (ON^-) ve nitrojen dioksit (NO_2) gibi molekülleri ifade eder.[101,102] Kompleks I'i III'e ve Kompleks II'yi III'e bağlayan ubikinon, kompleks III tarafından $O_2^{\cdot-}$ oluşumunda önemli bir etken olarak kabul edilir.[100,104,105] Süperoksit anyonlarının süperoksit dismutaz (SOD) tarafından parçalanması sonucu H_2O_2 oluşur.[106,107,108] Nitrik oksit (NO ·), nörotransmisyon, kan basıncı regülasyonu, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi ve immün regülasyon gibi birçok fizyolojik olayda önemli bir oksidatif biyolojik sinyal molekülü olarak görev yapan reaktif bir radikaldir.[100,101] Nitrik oksit veya nitrojen monoksit radikali (NO^-) nitrik oksit sentezinin (NOS) farklı izoformları aracılığıyla L-argininin L-sitrüline dönüşümü ile üretilir .[109] NO üretiminden sorumlu izoformlar, nöronal NO sentaz (nNOS; tip I), indüklenebilir NO sentaz (iNOS; tip II) ve endotelyal NO sentazdır (eNOS; tip III).[110,111] Aşırı süperoksit, NO ile hızla reaksiyona

girerek peroksinitriti oluşturur; bu reaksiyon süperoksidin SOD tarafından parçalanmasından daha hızlıdır. Bu durum NO biyoyararlanımının azalmasına neden olur.[112] Nitrik oksit, proteinlerin nitrozilasyonunda rol alabilir; bununla birlikte peroksinitrit, oldukça reaktif bir nitrojen türüdür ve tirozin nitrasyonunu, lipid peroksidasyonunu ve hücresel ölüm dahil olmak üzere sitotoksisiteyi indükler.[113,114]

Aşırı serbest radikal oluşumu (ROS ve RNS) ve enzimatik antioksidan aktivitenin azalması, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, protein oksidasyonu ve hücre fonksiyonlarının bozulmasıyla oluşan hücresel hasar, MSS'de hücre ölümü ve oksidatif stresin ana nedenleri olarak kabul edilir. ROS ve RNS, nöronal apoptoz ve nekroz mekanizmalarında rol oynar.[115]

2.4.1.1. Oksidatif stres ve epilepsi

Beyin, yüksek oksijen kullanımı, oksitlenebilir çoklu doymamış yağ asitleri içeriği ve redoks-aktif metallerin (Cu, Fe) varlığı nedeniyle özellikle oksidatif hasara karşı savunmasızdır.[100,116] Beyindeki nöronal hücreler oksidatif strese oldukça duyarlıdır; bu nedenle, nöbetler sırasında nöronların uzun süreli uyarılması, biyokimyasal değişikliklere neden olur. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, reaktif nitrojen türleri (RNS) ve biyolojik bir sistemdeki reaktif ara maddeleri kolayca detoksifiye etme yeteneği arasındaki bir dengesizlik olarak tanımlanır.[106,117,118] Aşırı ROS üretimi, apoptotik veya nekrotik bir yolla hücre ölümünü indükleyen nöronal hücrelerde hasara neden olabilir.[119] Çalışmalar, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon ile epilepsi de dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklarda nöronal ölümün gelişimi arasında yakın bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur.

Oksidatif stres enzimleri, mitokondriyal disfonksiyona yol açabilen çeşitli hücresel problemlere neden olur ve ROS / RNS birikimi, sadece lipidler, proteinler gibi makromoleküllerin hasarına katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda indüksiyonla biyoenerjetik, glutamat eksitotoksisitesi ve DNA'yı da etkiler. Epilepsilerin temel mekanizmalarını keşfetmek için çok çeşitli modeller geliştirilmiştir. Hayvan çalışmaları, hem status epileptikusun hem de tekrarlayan nöbetlerin beyni değiştirebileceğini göstermiştir ve veriler, uzun süreli nöbetlerin mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresi tetiklediğini, kaspaz aktivasyonuna ve apoptoz indüksiyonuna yol açtığını desteklemektedir; bu nedenle, hem mitokondriyal değişiklik hem de oksidatif stres epileptogenezin bir bileşenidir.[115]

Mitokondriyal disfonksiyon, biyoenerjetik bozulma ve artan sitozolik kalsiyum, oksidatif stres, mitokondriyal geçirgenlik ve apoptoz gibi hücre ölüm yollarını

tetikleyen anahtar proteinlerin sitozole salınmasını içerir.[120]

Epilepsi ve oksidatif stres (OS) arasında bir korelasyon olduğuna dair çok sayıda literatür vardır. OS'nin epilepsinin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu hala bilinmiyor olsa da, nöbete bağlı nöronal uyarılma, elektron taşıma zincirinden kaçan eşleşmemiş elektronlar nedeniyle ROS üretimi artar ve bu elektronlar moleküler oksijen ile reaksiyona girerek, süperoksiti üretir.[115] Dahası, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, hücre içi Ca^{+2} homeostazının kademeli olarak bozulmasına neden olur, bu da nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik iletimi modüle eder. Bu durum nöronları ek strese karşı daha savunmasız hale getirir ve enerji yetmezliği ve nöron kaybına neden olur.[121] Beyin, aerobik olarak yüksek metabolik talepleri nedeniyle vücuttaki en aktif organdır ve bu nedenle OS'ye özellikle duyarlıdır. Beyin ayrıca lipit peroksidasyonuna yatkın olan çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengindir ve hidroksil radikal oluşumunu katalize edebilen yüksek demir konsantrasyonları içerir. Beyinde epileptik nöbetler sırasında ortaya çıkan ROS üretimindeki anormal uzun süreli artış, nörodejenerasyonu artırma riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.[122]

Epilepside oksidatif stres bulguları, hem deneysel hem de klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Biyolojik sistemlerde bazı biyobelirteçler, ROS'un doğrudan kimyasal etkisiyle indüklenir. Özellikle, araşidonik asidin peroksidasyonu sırasında F2-izoprostanlar (f2-IsoP'ler) üretilir ve oksidatif stresin en spesifik belirteçleri olarak kabul edilir. Gelişmiş oksidasyon protein ürünleri (AOPP), serbest radikallerin (FR'ler) proteinler üzerindeki etkisinden kaynaklanır. Hidroperoksitler, lipidlerin, peptitlerin ve aminoasitlerin ara oksidatif ürünleri olan genel OS'nin bir ölçüsünü temsil eder. Proteine bağlı olmayan demir (NPBI), serbest radikallerin üretimi ile Fenton reaksiyonunun katalizörü olarak hareket edebilen pro-oksidan bir maddedir. Diğer önemli parametreler, hücrelerdeki DNA'ya oksidatif hasarın önemli bir biyobelirteci olan 8-hidroksi-2 cells-deoksiguanozin (8-okso-dG), malondialdehit (MDA), protein karbonilasyonu (PC) ve nitrik oksittir (NO). Glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) dâhil olmak üzere antioksidan savunma belirteçleri de vardır.[38] Epileptogenezin altında yatan karmaşık mekanizmaları anlamak için uygun hayvan modellerinin kullanılması esastır. En sık kullanılan epilepsi modellerinden bazıları, kainik asit ve pilokarpin gibi kemokonvülzanların kullanımına dayanmaktadır. Kainik asit, nöronal depolarizasyona ve hipokampusu hedef alan nöbetlere neden olan bir L-glutamat analoğudur. Elektroklinik uyarım ile temsil edilen en çok çalışılan başka bir hayvan modelide,

kindling elektroklinik stimülasyonun modelidir. Tüm bu modeller insan epilepsisini taklit etmeyi amaçlamaktadır; bu nedenle deneysel modeller, genelleştirilmiş ve fokal epilepsiler sunan, genellikle insan ile benzer özellikler gösterir.[94]

Birkaç deneysel epilepsi modeli, OS biyobelirteçlerinin arttığını göstermektedir. Çalışmalar, pikrotoksin ve pentilentetrazol ile indüklenen nöbetlerden sonra sıçanların farklı beyin bölgelerinde ve kainik aside bağlı nöbet modelinde lipid peroksidasyonunun arttığını göstermiştir.[123] Antioksidan savunma sistemleri ve oksidatif stres, epilepsi modellerinin çoğunda önemli bir rol oynar. PTZ uygulaması ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki vardır.[99] PTZ, beynin antioksidan savunma sistemlerinde değişikliklere neden olur.[98] Oksidatif stres, diğer deneysel epilepsi modellerinde mevcuttur. Oksidatif stres nedeniyle hücresel proteinler, membran lipidleri, DNA ve RNA'da anormal yapısal değişiklikler meydana gelir. Beyindeki oksidatif stres, kronik bir yapıya sahip olan Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi birçok akut nörolojik bozukluğun ortak nedeni olarak kabul edilmektedir.[124] Elektrikle indüklenen konvülsiyon modelinde, lipid peroksidasyon içeriğinin tüm beyinde arttığı gösterilmiştir.[125] Hem akut hem de kronik epilepsi modellerinde, 8-hidroksi-2′ deoksiguanozin (8-okso-dG) seviyelerinde nöbete bağlı önemli bir artış tespit edilmiştir. Fenton ve Huber-Weiss reaksiyonları, ROS üretiminde çok önemli bir role sahiptir. Yüksek H_2O_2 ve O_2^- seviyeleri, DNA'da ve nükleotid havuzunda guanine karşı çok büyük bir afiniteye sahip olan ve 8-okso-dG oluşumunu artıran oldukça reaktif tür hidroksil radikalinin üretimi ile Haber – Weiss reaksiyonunu tetikleyebilir. Bu bulgular, mitokondriyal OS ve genomik istikrarsızlığın epileptogenezde anahtar bir rol oynayabileceğini göstermektedir.[126] Epilepsi patogenezinde OS'in varlığı transgenik hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Mitokondriyal SOD'u aşırı eksprese eden transgenik fareler, nöbetin neden olduğu nörodejenerasyona dirençliyken, kısmi SOD eksikliği olan farelerde nöbet duyarlılığının ve nörodejenerasyonun arttığı görülmüştür.[127] Katalaz seviyeleri beyin dokusunda diğer organlara göre fizyolojik olarak daha düşük olmasına rağmen, büyük miktarlarda H_2O_2'yi çok hızlı bir şekilde metabolize edebilir. Bazal serbest radikal üretimindeki artış potansiyel olarak nöral doku hasarına yol açabilir. Buna bağlı enzimatik antioksidan yanıtın bir sonucu olarak katalaz aktivitesi artar ve serbest radikal yakalayıcılar, nöbetin neden olduğu hasarın kontrolünde rol alabilir.[128] Son araştırmalar, antioksidan sistemin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı görülen Nrf2'ye odaklanmıştır. Deneysel çalışmalar, Nfr2'nin epilepsi dahil kronik nörolojik hastalıklar için umut verici bir terapötik hedef

olabileceğini düşündürmektedir.[129] OS'nin deneysel epilepsi modellerinde bir başka yönü, epilepsi gibi birçok nörolojik hastalıkta rol oynayan bir NMDA reseptör agonisti olan kinolinik asit infüzyonu ile indüklenen bir bölge ve zamana bağlı oksidatif strestir.[130] Klinik araştırmalarda OS ile epilepsi arasındaki ilişki konusunda hala tartışmalar vardır. Yeni teşhis edilmiş epilepsili çocuklarda redoks durumunun ya değiştiği ya da normal olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmaların çoğunda sınırlayıcı faktör olarak, epilepsi süresi, nöbet sıklığı, nöbet tipleri, epilepsi sendromları ve terapötik strateji açısından çalışmaya dahil edilen homojen olmayan hasta serisi yeralır.[38] Hem ateşli hem de ateşsiz nöbetlerin sağlıklı deneklere göre oksidatif stresi tetikleyebildiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ateşli ve ateşsiz nöbetleri olan hastalarda eritrosit arginaz ve katalaz, plazma ve beyin omurilik sıvısında MDA ve NO düzeylerinin kontrol grubuna göre OS'yi indükleyebildiği gösterilmiştir. Ateşli nöbetleri olan hastalarda gözlenen daha yüksek oksidatif stres belirteçleri, prognozu olumsuz etkileyebilir.[131] Yapılan bir çalışmada Morimoto ve ark. spesifik OS belirteçlerinin şiddetli motor ve zihinsel engelli hastalarda epileptik nöbetlerin prognozunu tahmin etmek için bir araç olabileceğini bulmuşlardır.[132] Jeneralize epilepsi, beyinde ROS ve RNS oluşumunun içeriğini artırabilen tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır; Birkaç insan ve deneysel çalışma, epilepsi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Oksidatif stresin bu patolojinin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hala bilinmemekle birlikte, yaygın olarak serbest radikal oluşumu uzun süreli nöbetlere yol açarak hipokampusta nöronal hücre ölümünden önce gelen ve ardından epileptogeneze neden olan mitokondriyal disfonksiyonla sonuçlanabilir.[133]

Mitokondriyal işlev bozukluklarının nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik iletimi etkileyebileceğine dair güçlü kanıtlar vardır. Hücre içi ATP seviyelerinde azalma ve nöronal kalsiyum homeostaz değişiklikleri, mitokondriyal bozuklukla ilişkili epilepsiye olan duyarlılığı göstermektedir.[134] Epileptogenezde mitokondriyal disfonksiyonun rolü, mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonları ile ilgili epileptik ensefalopatik bozukluklarla da gösterilmiştir. mtDNA, oksidatif fosforilasyon komplekslerinin 13 alt birimini ve 24 RNA bileşenini kodlar. Epilepsili hastalarda bu genlerde çeşitli mutasyonlar bildirilmiştir. mtDNA mutasyonlarının neden olduğu en yaygın sendromlar Leigh sendromu, MELAS, MERRF, Leber kalıtsal optik nöropati ve Kearns-Sayre sendromudur.[135] Mitokondriyal bozukluk, özellikle nöronal hücre ölümüyle bağlantılı görünmektedir. Mitokondriyi hedefleyen nöroprotektif stratejiler, epilepsinin hayvan modellerinde nöronların dejenerasyonunu iyileştirebilir.[136]

Serbest radikallerin üretimi, epileptik nöbetlerin hem nedeni hem de sonucudur: uzun süreli nöbetler, bir redoks dengesizliğine yol açar ve bu da epileptik aktivitenin gelişmesine ve sürdürülmesine katkıda bulunabilir. Nöbetlerin başlamasının ve yayılmasının altında yatan mekanizmaların anlaşılması, çoğunlukla yeni potansiyel terapötik hedeflerin oluşturulması yoluyla klinik uygulama için önemli sonuçlara yol açabilir. İn vitro ve in vivo hayvan çalışmalarından elde edilen ikna edici sonuçlara rağmen, epileptik hastalarda antioksidanların kullanımına ilişkin kesin kanıtlar hala eksiktir. Bu yetersizlik süreden veya bugüne kadar test edilen az sayıdaki madde olmasından kaynaklanıyor olabilir. Mitokondri, ROS üretiminin ana bölgelerinden birisidir ve mitokondriyal hedefli antioksidanların ve mikro besinlerin kullanılması, epilepside OS'ye karşı koymak için iyi bir klinik strateji olabilir. Bu nedenle, özellikle epileptik hastalarda yeni antioksidan bileşiklerin değerlendirilmesi için deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Oksidatif stresin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak ve epilepsi tedavisinde potansiyel olarak aktif olan yeni molekülleri tanımlamak için ileri çalışmalar zorunludur.[38] Epilepsinin temel mekanizmalarının tam olarak anlaşılmasından sonra, epileptik nöbet tipleri için daha etkili ilaçlar ve tedaviler geliştirilebilecektir.[115]

2.4.2. Oksidatif stres ve antioksidanlar

Hücreler, aşırı üretilen serbest radikalleri nötralize etmek için doğal antioksidan sistemlere sahiptir.[121]

Aerobik organizmalarda ROS'un fizyolojik üretimi, bu oksidatif türlerin etkilerine karşı bir savunma sisteminin varlığını gerektirir. Antioksidan sistem mitokondri, glutatyon, glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz, katalaz, E ve C gibi vitaminleri gibi endojen ve eksojen maddelere sahiptir.[137,138] Glutatyon (GSH) oksidatif strese karşı en önemli antioksidan savunmalardan biridir. GSH ve oksitlenmiş glutatyon, hücrelerin içinde birikir. GSH / oksitlenmiş glutatyon disülfit (GSSG) oranı, oksidatif stresin iyi bir ölçüsüdür.[100,139] Glutatyon çeşitli detoksifiye edici enzimlerin kofaktörleri olarak, plazma membranı yoluyla amino asit taşınmasına katılarak hidroksil radikalini ve tekli oksijeni doğrudan temizler, glutatyon peroksidazın katalitik etkisiyle hidrojen peroksit ve lipid peroksitleri detoksifiye eder.[100] Glutatyon peroksidaz, hücreleri H_2O_2'nin zararlı etkilerine karşı korur. GPx protein alt ünitelerinden oluşur. Dört alt ünitenin her birinde bir adet selenyum atomu içerir.[140] GPx, elektron kaynağı olarak glutatyonu kullanan ve H_2O_2'yi ve organik hidroperoksitleri metabolize eden bir enzimdir. GPx enziminin iki şekli bulunmaktadır. Birincisi aktif bölgesinde selenyum taşıyan selenyuma bağımlı

glutatyon peroksidazdır. Se-GPx, H_2O_2 ve organik hiperoksitlere karşı etkilidir. Selenyuma bağımlı olmayan GPx ise organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesinde görevlidir.[141] Bu metbolik faaliyetler sırasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiğinden dolayı H_2O_2 ve hidroperoksitler indirgenirken GSH'na okside olur. Okside glutatyon, glutatyon disülfit'e dönüşür. Glutatyon redüktaz (GR) enzimi varlığında okside glutatyon redükte glutatyon haline geri indirgenir. Bu indirgenme reaksiyonu esnasında GR elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanır.[142] Süperoksit dismutaz (SOD), programlanmış hücre ölümüne karşı koruma sağladığı gösterilen endojen enzimatik bir antioksidandır. Mitokondriyal iç zarların her iki tarafında oluşan süperoksit radikalleri, Cu, Zn-SOD (SOD1, zarlar arası boşlukta lokalize) ve Mn-SOD (matriste lokalize SOD2) tarafından etkili bir şekilde detoksifiye edilir. Mitokondri ve peroksizomlarda katalaz (CAT), H_2O_2'nin su ve oksijene dönüştürülmesini katalize eder.[139] Antioksidan moleküllerden C vitamini düşük moleküler ağırlıklı bir hidrofilik antioksidan ve E vitamini lipofilik bir antioksidandır. Bu moleküller ROS'ları in vitro olarak temizleyebilir.[112,118] Birkaç klinik çalışma, progresif miyoklonik epilepsili hastaların kanında antioksidan (GPx, CAT ve Cu-Zn-SOD) seviyelerinde ve aktivitesinde bir azalma bulmuş ve bu hastalarda Cu-Zn-SOD aktivitesinin kontrollerden daha düşük olduğunu göstermiştir .[143] Benzer şekilde, başka bir çalışma, eritrosit GSH, GSH-Px, plazma toplam antioksidan durumunun ve vitamin E konsantrasyonunun, refrakter epilepsi grubunun kontrolüne göre daha düşük olduğunu göstermiştir.[144] İlaca dirençli epileptik hastalarda ve epilepsili kadınlarda oksidatif hasarın belirteçleri olarak yüksek MDA seviyelerinde benzer sonuçlar gözlenmiş ve ayrıca bildirilmiştir.[145,146]

Sitoplazmik membranda, NADPH oksidaz (NOX) O_2'yi süperoksit anyona (O_2^-) indirgemektedir. Süperoksitler ayrıca ürik asit üretimi sırasında ksantin oksidazdan O_2'den de üretilebilir. Bu süperoksitler, süperoksit dismutaz (SOD) varlığında H_2O_2'ye dönüştürülür. H_2O_2, katalaz (CAT) tarafından elimine edilen lipofilik bir moleküldür.[147] Bununla birlikte, SOD'lerin veya CAT'lerin antioksidan etkisi bozulursa, süperoksidin H_2O_2 ile reaksiyonu, Fe^{2+} varlığında toksik OH radikalleri oluşturur (Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu olarak adlandırılır). Bu OH radikalleri, hipoklorit (HOCl) ile reaksiyona girdiklerinde süperoksitler tarafından da üretilebilir.[118,147] Sitoplazmada, SOD enzimi bakır ve çinko iyonlarına (Cu-Zn SOD, SOD-1 olarak da bilinir) bağlanır ve mitokondride manganeze (Mn-SOD, SOD-2 olarak da bilinir) bağlanır. SOD, süperoksit radikallerini katalize ederek su ve moleküler oksijene dönüştüren önemli bir

antioksidan enzimdir. Refrakter epilepsili insanların beyin omurilik sıvılarında SOD-1 düzeylerinin düşük olmasına bağlı ROS'un arttığı düşünülmektedir.[148] Sıçan epilepsi modellerinde pilokarpin, lipid peroksidasyonunu artırmıştır. C vitamini, lipid peroksidasyonunda bir azalmaya ve CAT enzim aktivitesinde artışa neden olmuştur. Ayrıca, C vitamini, SE sonrası nöbetlerin başlangıcındaki gecikmeyi de artırırken, sıçan modellerinde ölüm oranlarını azaltmıştır. E vitamininin, pilokarpin kemirgen epilepsi modellerinde katalaz aktivitesini artırarak antikonvülsif etkiler gösterdiği bulunmuştur.[149] Pilokarpin ile indüklenen nöbetler sırasında, E vitamini konsantrasyonlarının beyin korteksinde azaldığı bulunmuştur.[150] Karanfil, nane, kakao, kekik, keten tohumu ve kestane polifenolden zengin kaynaklardır.[151] Ticari ve organik üzüm suyundan türetilen polifenoller ve yerba mate gibi besin gruplarının nörodejenerasyonu ve nöbetleri önlediği gösterilmiştir. Branco ve arkadaşları, organik yerba matenin kemirgen modellerinde SOD ve CAT aktivitesini artırarak nöbetleri azalttığını bulmuşlardır.[152] Melatoninin, MSS'de lipid peroksidasyonunu önlemek için hidroksil radikallerinin temizleyicisi olarak hareket ettiği bulunmuştur.[153] Farelerde yapılan bir çalışmada, melatonin, kainik asitle oluşturulan nöbet indüksiyonundan 30 dakika önce veya eşzamanlı olarak verildiğinde, lipid peroksidasyonunu azaltmıştır.[154]

2.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

2.5.1. Metformin

Metformin, uzun yıllardır tip 2 diyabet (T2D) tedavisinde yaygın olarak kullanılan oral antihiperglisemik bir ajandır. Yeni teşhis edilmiş tüm T2D hastaları için tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir.[155] Metformin, Galega officinalis adlı bir bitki olan ve Güney Avrupa ve Batı Asya'nın ılıman iklimlerinde yetişen bir dimetil biguaniddir.[156] Galega Officinalis (Keçi Sedefi, Fransız Leylak ve Profesör otu olarak da bilinir) eski zamanlarda poliürisi olan hastalarda ve vebalı hastalarda, terlemeyi tetiklemek için kullanılmıştır.[157]

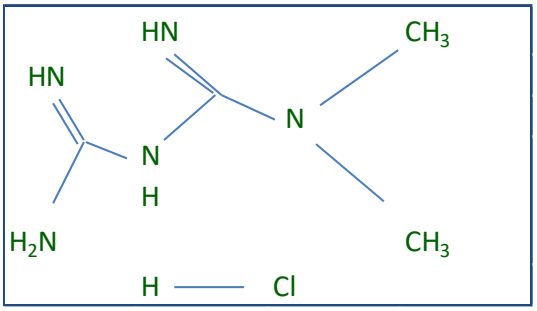
Başlangıçta Galega officinalis (Resim 2.1) ya da diğer ismiyle Fransız Leylağı bitkisinden ekstrakte edilen bir guanidin türevi olan metformin ilk olarak 1922'de sentezlenmiş ve Jean Sterne'nin çalışmalarından sonra 1957'de insanlarda kullanılmak üzere ilaç olarak tanıtılmıştır. 1994 yılında ABD'de onaylandıktan sonra popülerliği artmış ancak bundan önce Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde yaygın olarak kullanılmıştır.[16]

Metformin hidroklorür (Şekil 2.7), antihiperglisemik etkileri, düşük maliyeti, kiloda nötr olması, genel olarak iyi güvenlik profili (özellikle yan etki olarak hipogliseminin

olmaması) ve kardiyoprotektif etkilerinden dolayı tercih edilen bir ilaçtır.[158] Metformin, farklı biyolojik özellikleri nedeniyle kanser, yaşlanma, Alzheimer hastalığı, polikistik over sendromu ve obezite gibi çeşitli bozukluklarda da kullanılmaktadır.[159] Yapılan bir çalışmada metforminin bazı etkilerinin, inkretin hormonlarının uyarılması yoluyla ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.[16] Son zamanlarda, metforminin yaşlanmayı azaltabileceği veya yaşlanmayı önleyebileceği de bildirildi. Tartışmalı sonuçlar olmasına rağmen, bazı araştırmacılar tarafından metforminin Alzheimer hastalığında etkili olabileceği ve demansı önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir. Çalışmalara göre, Metforminin, polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda SHBG'yi (Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin) artırmasının, glikoz ve serbest serum testosteron seviyelerini düşürmesinin, yumurtlama adet döngülerini düzenlemesinin ve gebelik oranlarını artırmasının mümkün olduğu ancak kesin olmadığı düşünülmektedir.[160]



Resim 2.1. Galega officinalis Copyright Malcolm Storey, www.bioimages.org.uk 1 Temmuz 2000, OSGR: SU46, Berks, İngiltere



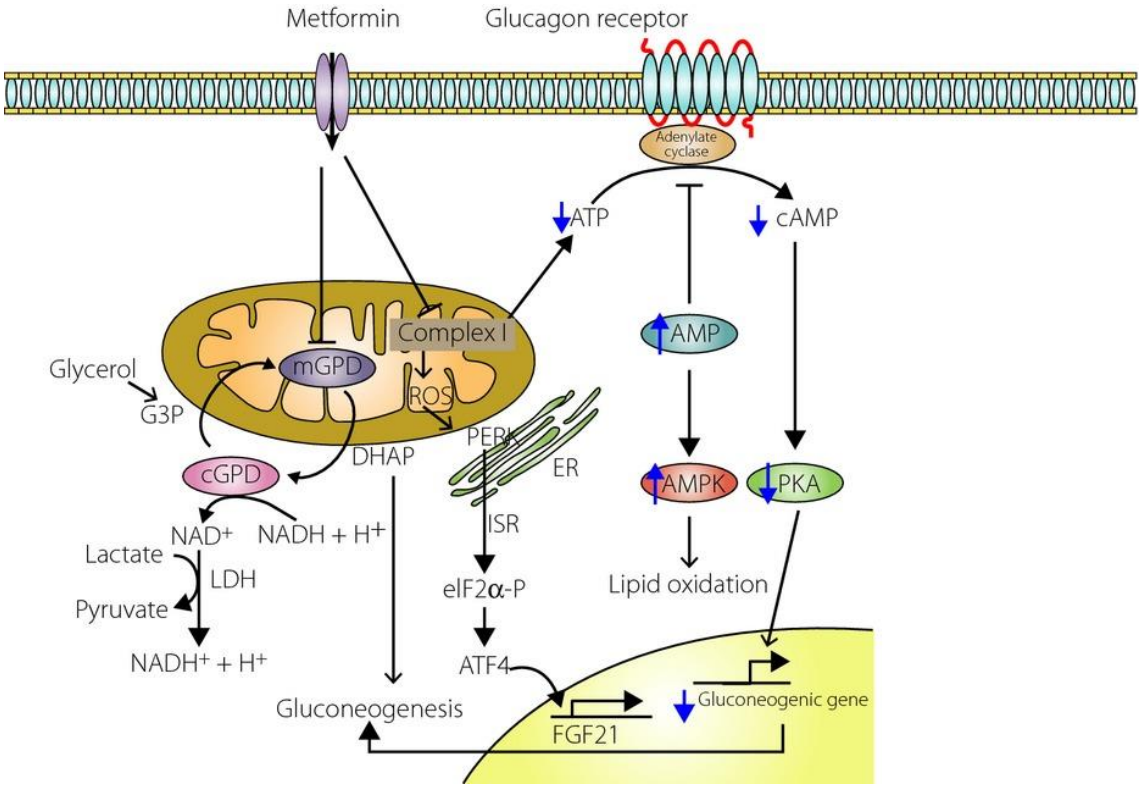
Şekil 2.7. Metforminin kimyasal yapısı ($C_4H_{11}N_5$. HCl)

Son zamanlarda metformin ile farklı alanlarda yapılan çalışma sayısı giderek artmaktadır. Metforminin obezite ve ilişkili metabolik bozukluklar için potansiyel bir tedavi olabileceği düşünülmektedir. Diyabetik olmayan kişilerde, metforminin kilo kaybı üzerinde zayıf ancak faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Farelerde, 14 haftalık metformin tedavisinin, beyaz yağ dokusunda lipolizi iyileştiren önemli bir metabolik hormon olan FGF21'in (fibroblast büyüme faktörü 21) ekspresyonunu artırarak yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteyi ve ilişkili inflamatuar yanıtı önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir.[161]

2.5.1.1. Metforminin etki mekanizması

Metformin insanlarda oral olarak alındıktan sonra ince bağırsaktan emilir, kalan bileşen kolona geçerek atılır. Bağırsak absorpsiyonuna esas olarak, enterositlerin lümen tarafında ekspre edilen plazma membran monoamin taşıyıcısı aracılık eder. Ayrıca organik katyon taşıyıcıları 1 ve 3 de (OCT 1-3) katkıda bulunabilir. Metformin emildikten sonra esas olarak bağırsak, karaciğer ve böbreklerde dağılır ve son olarak aktif tübüler sekresyon yoluyla idrarda değişmeden atılır, yarı ömrü ~ 5 saattir.[162] Veriler metforminin, mitokondride, hücre dışı ortamdan 1.000 kat daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığını göstermektedir.[163] Son çalışmalar, metforminin, iç mitokondriyal membranda bulunan oksidatif fosforilasyonun bir giriş enzimi olan NADH: ubiquinon oksidoredüktazı (mitokondriyal elektron taşıma zincirinde "Kompleks I" olarak da adlandırılır) geçici olarak inhibe ettiğini göstermektedir. Bu inhibe edici etki, hücresel enerjide bir düşüşe neden olarak, ATP üretiminin azalmasına ve AMP: ATP oranında bir artışa neden olur. Ortaya çıkan metabolik kayma, enerji sensörü 5′-AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonuna neden olur. AMPK, ATP üreten katabolik yolları açarak, ATP tüketen anabolik mekanizmaları kapatarak enerji dengesini sağlamak için farklı sinyal ağlarını koordine eder. Metforminin antihiperglisemik etkilerinin çoğu, AMPK aktivasyonuna dayanır ancak AMPK'dan bağımsız mekanizmalar da vardır.[164] AMPK aktivasyonu mitokondride substratların oksidasyonunu kolaylaştırarak hücrelerin glikolitik kapasitesini sınırlar.[165] Metformin, pankreas beta hücreleri tarafından insülin salgılanmasını uyarmayan ve bu nedenle hipoglisemiye neden olmayan bir ilaçtır. Metforminin antihiperglisemik etkisi, hepatik glikoz üretiminin engellenmesi, kas ve yağ dokusunda insülinin duyarlılığının artmasının bir sonucudur.[17] Metformin, mitokondriyal solunum zincir kompleksi I'in inhibisyonuna neden olur. Sonuç olarak, AMP artar ve bu, hücresel enerji sensörü olarak adlandırılan AMPK'yı uyarır.

Küçük bir ATP açığı olsa bile AMPK etkinleştirilir. Bu enerji, proliferasyon, protein ve lipid sentezini tüketen tüm metabolik yolların "aşağı regülasyonuna" yol açar.[163] AMP molekülleri, AMPK enzimin gama alt birimine bağlanarak veya dolaylı olarak defosforilasyonunu inhibe ederek AMPK'yı etkinleştirir. AMPK'nin uyarılması, glikoz taşıyıcıların (GLUT) hücre zarına doğru translokasyonunu da artırarak hücreye glikoz taşınmasını kolaylaştırır[166]



Şekil 2.8. Metforminin, mitokondriyal kompleks I, mitokondriyal mekik ve glukagon sinyallemesi üzerine etkileri

Şekil 2.8 de gösterildiği gibi metformin, mitokondriyal kompleks I, mitokondriyal mekik ve glukagon sinyallemesini inhibe eder. Metformin, mitokondriyal kompleks I aktivitesini azaltarak AMPK aktivasyonuna katkıda bulunur. Ayrıca mitokondriyal kompleks I inhibisyonunun bir sonucu olarak mitokondriyal reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, Protein kinaz RNA-benzeri ER kinaz (PERK) aktivasyonu yoluyla entegre stres tepkisine (ISR) yol açar. Sonrasında translasyon faktörü 2α (eIF2α) fosforilasyonu ve aktive edici transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) indüksiyonuyla ATF4, fibroblast büyüme faktörü 21'i (FGF21) indükler. Metformin, mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazı (mGPD) inhibe ederek gliserolden glukoneojenez

oluşumunu engeller. NAD^+ azalması, metformin tedavisi sırasında sıklıkla gözlenen laktat birikimine yol açar. Metformin tedavisinden sonra artan AMP, adenilat siklazı inhibe eder ve protein kinaz A'nın (PKA) aracılık ettiği glukagon kaynaklı glukoneojenik gen ekspresyonunu azaltan cAMP içeriğini azaltır.

Metforminin hepatik glukoneogenezi inhibe ettiği yaygın olarak bilinmektedir. Metforminin karbonhidratların ve lipidlerin metabolik yollarını bağlayan anahtar bir enzim olan (sitozolik gliserofosfat dehidrojenaz; cGPD'yi etkilemeden) mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazı (mGPD) inhibe ettiğini gösteren veriler vardır.[167]

Glukagon ayrıca hepatik glukoneojenezden sorumludur. Tip 2 diyabetik hastalarda aşırı glukagon salgılanması, bu tip hastalıkların patogenezinin etkenlerinden biridir. Glukagon, hepatosit üzerindeki reseptöre bağlanarak adenilat siklazı aktive eder ve böylece PKA'yı uyaran ve hepatik glikoz üretimine yol açan cAMP oluşumunu destekler. Metforminin, reseptöre bağlandıktan sonra karaciğer hücrelerinde cAMP üretiminin azaltılması yoluyla glukagonun etkisini zayıflattığı belirtilmektedir. Bunun nedeni, metforminin mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I'i inhibe ederek, AMP birikimine yol açar ve bu da adenilat siklazı ve dolayısıyla cAMP üretimini inhibe eder. Azalan cAMP miktarı, PKA aktivitesini inhibe eder ve böylece hepatik glukoneogenezi azaltır.[168]

Ek olarak, metformin ince bağırsaktaki L hücreleri tarafından glukagon benzeri peptid-1(GLP-1) salgılanmasını indükler ve GLP-1 reseptörünün ekspresyonunu etkileyerek pankreas beta hücrelerini duyarlı hale getirir. İnkretin bir hormon olan GLP-1'in eksikliği veya aktivitesinin bozulması tip 2 diyabetin patogenezinde önemli bir rol oynar. Fizyolojik koşullarda GLP-1, besin alımına yanıt olarak pankreas beta hücreleri tarafından artan insülin salgılanmasından sorumludur. GLP-1, beta hücresindeki ilgili reseptöre (sülfonilüre reseptörü dışında) bağlanarak, kan glikoz düzeyine göre insülin salgılanmasını uyararak hipoglisemi oluşturmaz.[17]

Metformin bağırsaklarda da aktiftir ve burada glikoz alımını ve kullanımını artırır. Bağırsak mukozasında metformin düzeyi diğer dokulardan daha yüksektir. Bu da bazı hastalarda metformine bağlı gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkmasını açıklayabilir.[169] Ayrıca, metformin kullanımına bağlı, bağırsakta mukozasında bulunan Gram-negatif anaerobik bakteri olan Akkermansia muciniphila miktarının arttığı bildirilmiştir. Bu bakteriler, müsin parçalanmasında rol oynar ve bağırsak bariyerinin işlevini iyileştirir. Ayrıca bu bakteri düzenleyici T hücrelerinin (Treg) sayısını artırarak obez deney hayvanlarda yağ dokusunda bulunan hafif inflamasyonu azaltır.[170,171]

2.5.1.2. Metforminin hücre içine alınması

Metformin, fizyolojik koşullar altında çoğunlukla pozitif yüklü protonlanmış bir formda bulunan hidrofilik bir ilaçtır. Bu fizikokimyasal özelliklerin, hücre zarlarından hızlı ve pasif difüzyonu olası değildir. Metforminin taşınması, organik taşıyıcılar yoluyla aktif bir alım sürecini içerir. Metforminin intestinal emilimine esas olarak plazma membran monoamin taşıyıcısı (PMAT) aracılık eder. Organik katyon taşıyıcı 1 (Oct1), enterositlerin bazolateral membranında eksprese edilerek metforminin interstisyel sıvıya taşınmasından sorumlu olabilir. Hepatik metformin alımı, hepatositlerin bazolateral membranında ekspre edilen OCT1 ve muhtemelen OCT3 ile sağlanır.[162] Metformin, karaciğerde veya safrada biyotransformasyona uğramadığından, metformin klirensi renal eliminasyona bağlıdır. Böbrekte metformin, OCT2 ile renal epitel hücrelerine alınır, bazolateral membranda eksprese edilerek MATE1 ve MATE2 yoluyla idrarla atılır.[172]

2.5.2.1. Metforminin insülin direnci ve metabolik sendrom üzerine etkisi

İnsülin direnci, vücudun insüline uygun yanıt verememesi anlamına gelir. Bu, hem endojen hem de eksojen insülinin, glikoz alımı ve kullanımı üzerinde uygun bir etkiye sahip olmadığı bir durumdur. İnsülin direnci, insülinin etki alanındaki proteinlerin ekspresyonundaki bozukluklar ve viseral obezite ile desteklenir. Viseral yağ dokusunun adipositleri büyüktür ve daha yüksek metabolik aktiviteye sahiptir. Ayrıca insüline karşı daha az duyarlıdırlar.[173] Yağ dokusunda insülin direncine bağlı artan serbest yağ asitleri, kas glikoz alımını azaltır ve insülin sinyallemesinde bozukluklara neden olur. İnsüline duyarlılık, muhtemelen hücrelerde triaçilgliserol birikiminin yanısıra visseral yağ dokusu miktarındaki ve proinflamatuar faktörlerin düzeylerindeki artışın bir sonucu olarak, ilerleyen yaşla birlikte doğal olarak azalır. Metforminin insülin direncini ve kompansatuar hiperinsülinemiyi azaltarak, tip 2 diyabet başlangıcını geciktirdiği bilinmektedir. Yağ dokusunun hem eksikliği hemde fazlalığı insülin direncine yol açar bu da, lipodistrofi sendromlarında gözlemlenebilir. Bu durumda metformin de kullanılır.[17] Metformin, insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesinin artması, glikojen sentezinin artması ve GLUT4 glikoz taşıyıcılarının toplanmasında ve aktivitesinde artış gibi çeşitli mekanizmalarla insülin direncini iyileştirir.[174]

2.5.2.2. Metforminin polikistik over sendromu üzerine etkisi

Polikistik over sendromu (PCOS) kadınları etkileyen yaygın bir endokrin bozukluktur. Polikistik over, infertilite, düşük yapma, gebelik komplikasyonları, anovulasyon, androjen fazlalığı, , luteinize edici hormon (LH) seviyelerinde artış, LH: FSH oranı

artışı gibi üreme özellikleri ile obezite, insülin direnci, prediyabet, T2DM ve kardiyometabolik özelliklerle karakterizedir. İnsülin direnci ve hiperandrojenizm, PKOS patofizyolojisinde en önemli faktörlerdir. Hiperinsülinemi, androjen üretiminde artışa ve seks hormon bağlayıcı globülinde (SHBG) azalmaya neden olur. Bu mekanizma hiperandrojenizme yol açar.[175,176] Metformin, polikistik over sendromunun tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. MET'in adet döngüsü, yumurtlama sıklığı ve hiperandrojenizmin klinik belirtilerini düzenlediği bilinmektedir.[175] MET, steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) ve 17 alfahidroksilaz yoluyla insülin direncini azaltarak ve yumurtalık androjen üretimini inhibe ederek PCOS'ta etkisini gösterir.[175–177]

İnsülin direncine sekonder kompansatuar hiperinsülinemi genellikle PCOS'ta ortaya çıkar ve bu hiperandrojenizm gelişimi için önemlidir. İnsülin, foliküllerin tekal hücrelerindeki LH reseptörlerini modifiye edebilir. Sonuç olarak, periferik dokuların insüline direnci ve overin insüline duyarlılığının artması eş zamanlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca, hiperinsülinemi, IGF bağlayıcı proteinin (IGFBP-1) seviyelerini düşürür, bu da LH'yi artıran mevcut IGF-1 seviyelerinin artmasına neden olur.[178] Polikistik over sendromu olan hastalarda, metabolik sendrom gelişim riski artar ve sonuçta kardiyovasküler komplikasyonlar, prediyabet ve tip 2 diyabet gelişimi oluşabilir. Metformin, insülin direncini azaltarak PCOS hastalarında fertilite üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Metformin mensrual siklusu düzenler, hirsutizmi azaltır ve vücut ağırlığının azalmasına yardımcı olabilir. Ek olarak, lipid metabolizması parametrelerini iyileştirir ve CRP seviyelerini düşürür. Klomifen sitrat ve metformin ile kombine tedavi ovulasyon sıklığını düzenler ve gebelik sayısını artırır. Metformin hem PKOS semptomları tedavisinde hem de infertilite tedavisinde kullanılır.[179] Metformininin PCOS'lu hastalar üzerinde yumurtlamanın restorasyonu, kilo kaybı, dolaşımdaki androjen seviyelerinin düşürülmesi ve abortus sıklığının azaltılması gibi belirli etkileri de vardır. Bununla birlikte, diğer metformin etki mekanizmalarının daha fazla incelenmesi gerekir.[180] Metformin kullanımı PKOS hastalarını yaşam tarzlarını değiştirme zorunluluğundan (uygun diyet ve fiziksel aktivite) kurtarmaz.

2.5.2.3. Metforminin kardiyoprotektif etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar T2D ile ilişkilidir ve iskemik kalp hastalığı T2D popülasyonunda ana ölüm nedenidir.[181] T2D ile ilişkili kardiyovasküler bozukluklar, büyük arter aterosklerozu ve koroner ateroskleroz dahil makrovasküler ve

mikrovasküler anormallikleri içerir. Bu bozukluklar diyabete bağlı mortalite ve morbiditeyi artırır. Ayrıca bu bozukluklar koroner arter hastalığından bağımsız olarak ortaya çıkan spesifik bir kalp kası disfonksiyonu olan diyabetik kardiyomiyopatiyi de içerir.[182]

Metforminin, kalp yetmezliği olan hastalarda laktik asidoz riskinin artmasıyla ilgili nedenlerden dolayı kullanımı kontrendikeydi. Ancak çok sayıda çalışma, metformin ile ilişkili laktik asidozun minimal olduğunu ve metformin tedavisinin, stabil koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıkları olan tip 2 diyabetik hastaların mortalite ve morbiditesini açıkça azalttığını ortaya koymuştur.[183,184] Klinik uygulama kılavuzları, metforminin kalp yetmezliği olan diyabetik hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılmasını önermektedir.[155]

Birçok kalp hastalığında enerji metabolizması bozulmuştur. Metformin AMPK aktivasyondan sonra, asetil-koenzim A karboksilazı (ACC) fosforile edebilir ve işlevini inhibe ederek malonil-CoA üretimini azaltır. Ayrıca AMPK'nin karnitin palmitoil transferaz 1 (CPT1) üzerindeki inhibitör etkisini azaltarak yağ asitlerinin oksidasyonunu artırabilir.[185] Ek olarak, AMPK aktivasyonu, plazma membranında GLUT4'ü indükleyerek glukoz alımını artırır, GLUT4 endositozunu önler ve GLUT4'ün plazma membranında kalış süresini uzatarak glikoz taşınmasını ve katabolizmasını artırır.[186]

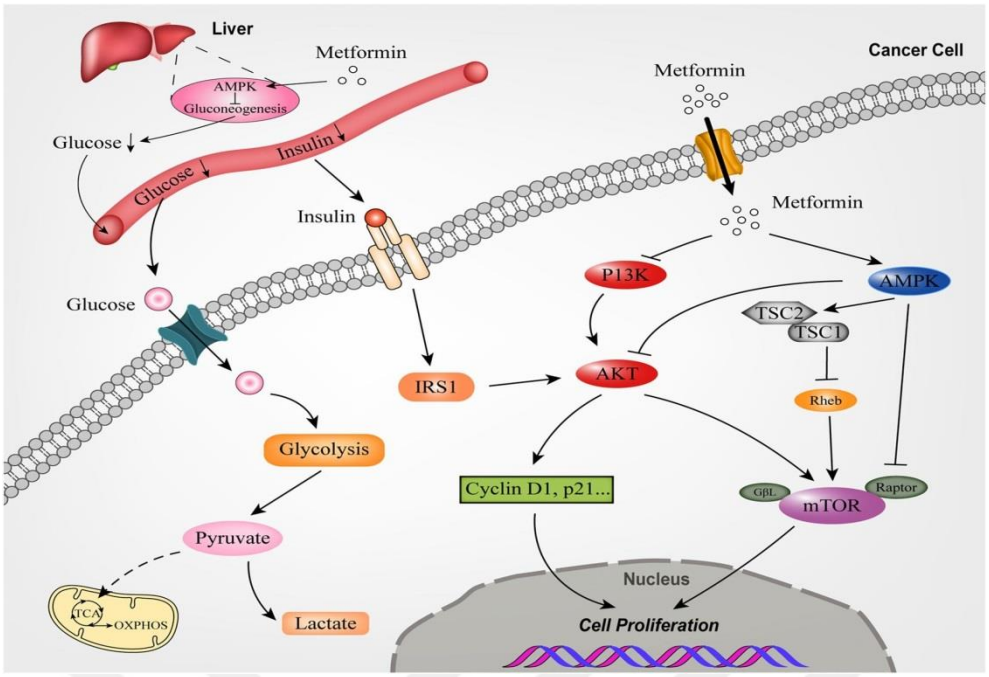
Diğer taraftan kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında ve gelişmesinde endotel hücre disfonksiyonu, çok önemli bir rol oynar. Metformin, solunum zincirinin 1. kompleksi boyunca ters elektron akışını seçici olarak bloke ederek mitokondriyal reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini inhibe edici bir etki gösterir. Çok sayıda çalışma, AMPK aktivasyonunun endotel hücrelerinde oksidatif stresi baskılayarak endotel fonksiyonuna faydalı olduğunu göstermiştir.[187] Kardiyovasküler sistemde, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), vasküler tonusu düzenleyen NO üretimini artırarak koruyucu bir işlev sağlar. Yapılan bir çalışmada in vivo metformin uygulanması, fare aortundaki AMPK fosforilasyonunu artırmış, bu da artmış NO sentezi ve biyoyararlanım ile sonuçlanmıştır.[188] Metformin ayrıca AMPK aktivasyonuyla yağ asidi oksidasyonunu artırarak, endotelyal lipotoksisiteyi azaltabilir ve endotel fonksiyonu iyileştirerek endotel hücre enerji metabolizmasını da düzenleyebilir.[189] AMPK, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz için önemli bir hedef olarak kabul edilmektedir. Metformin, ateroskleroza karşı endotel fonksiyonunu desteklemek için büyük bir potansiyele sahiptir.[190] Metforminin aterosklerozu önlemesi, kısmen, vasküler hücrelerde AMPK-SREBP2 (sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 2) -LDLR

(düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü) ekseni yoluyla oksidatif stres aracılı kolesterol birikimini inhibe etmesi aracılığıyla gerçekleşir.[191]

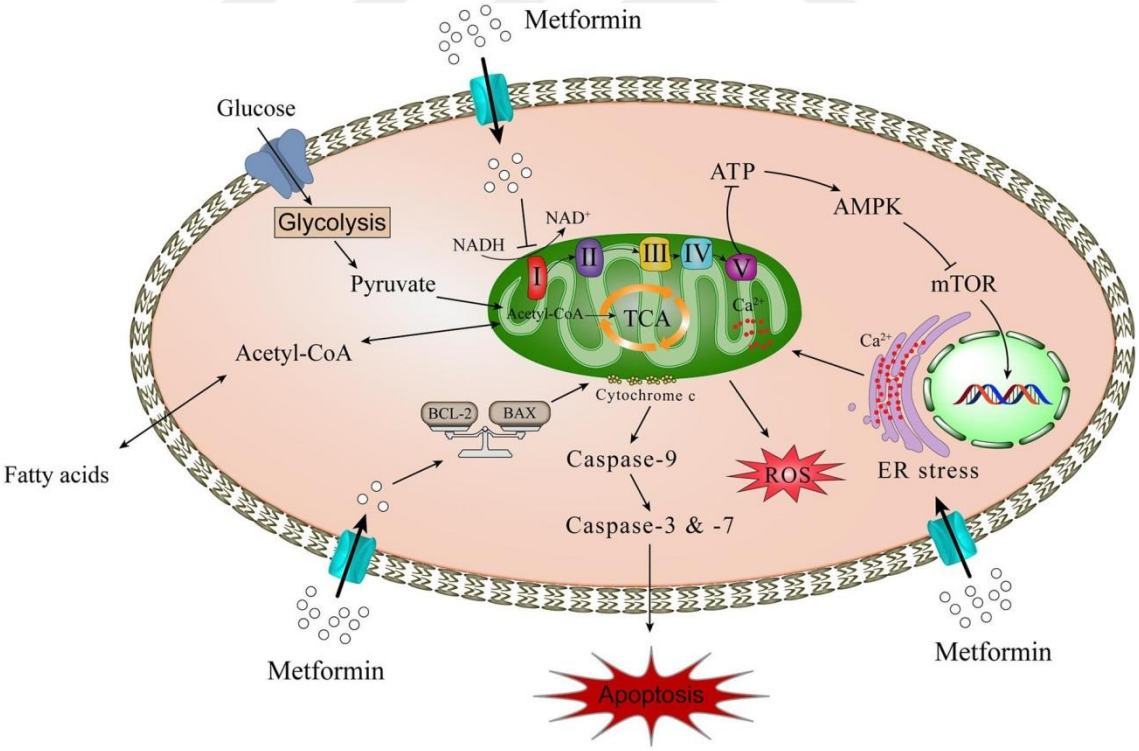
Metforminin ayrıca insüline dirençli modellerde anti-trombotik özellikler sergilediği de gözlemlenmiştir. Özellikle metformin, hiperinsülineminin, pıhtılaşmada rol oynayan negatif bir fibrinoliz düzenleyicisi olan plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) üretimi üzerindeki uyarıcı etkisini azaltır.[192] Bu duruma insülin duyarlılığındaki artışın değil, PAI-1 gen ekspresyonunun doğrudan inhibisyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir.[193] Dahası, metformin tedavisinin insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda trombosit agregasyonunu önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Metformin vasküler homoeostazın sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynar ve bu nedenle koroner arter hastalığından korunmada yararlı olabilir.[194] Kronik metformin tedavisi, hipertansiyonda bozulan ve ölümle ilişkili olan kardiyak otonomik parametrelerde sürekli bir iyileşme sağlar ve antiinflamatuar ve antioksidan mekanizmaları tetikler.[195]

2.5.2.4. Metforminin antikanserojen etkisi

Kanser, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir.[194] Metforminin kansere karşı koruyucu sistemik etkilerinin olabileceği bildirilmektedir. Hem deneysel hem de epidemiyolojik çalışmalar, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) epitelyal hücre proliferasyonunu uyararak tümörijenezi destekleyebileceğini göstermektedir.[196] Metformin, hiperinsülinemiyi azaltarak ve bu sinyal moleküllerinin seviyelerini düşürerek bu tür neoplastik aktiviteyi önleyebilir. Metformin ayrıca kanser ilerlemesinde rol oynadığı bilinen enflamatuar süreçleri de değiştirebilir. Yapılan bir çalışmada metforminin, transkripsiyon faktörü nükleer faktör-κB'nin (NF-κB) aktivitesini bloke ederek yaşlanan hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun azalmasına neden olduğu bildirilmiştir.[197] Metformin, AMPK sinyal yolunu doğrudan aktive ederek mTOR yolağının inaktivasyonuna yol açar ve ardından kanser hücresi büyümesini inhibe eder. Metformin ayrıca hücre büyümesi ve proliferasyonu için gerekli olan fosfoinositidil-3-kinaz (PI3K) / protein kinaz B (AKT) sinyalini inhibe eder. AMPK'nin aktivasyonu, hücre döngüsü geçişinin bir gerekliliği olan AKT sinyallemesini antagonize edebilir[198] (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Metforminin kanser hücresi üzerine etkileri

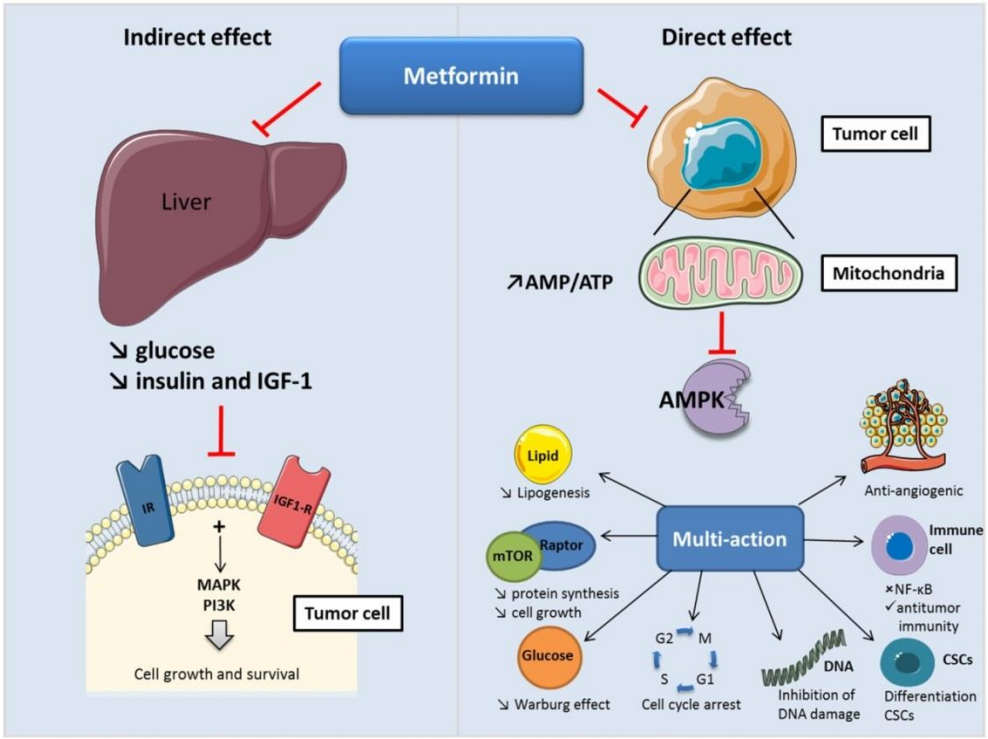


Şekil 2.10. Metforminin mitokondriyal enerji metabolizması üzerine etkileri

Metformin, mitokondriyal enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, mitokondriyal solunumu doğrudan inhibe ederek ATP üretiminin azalmasına neden olur. ATP'nin azalması, AMPK yolunu aktive edererek hücre büyümesini düzenleyen mTOR yolunu

inhibe eder. Ayrıca, metformin, asetil-CoA'nın de novo lipid biyosentezini düzenleyen TCA döngüsüne akışını azaltır. Dahası metformin, proapoptotik Bax ve antiapoptotik Bcl-2 arasında bir dengesizliğe neden olur. Bax, mitokondriye geçerek sitokrom c'yi serbest bırakır ve kaspaz kaskadı aktive eder, bu da apoptozla sonuçlanır. Metformin ayrıca redoks sinyal mekanizmalarını uyaran ROS'u da indükler. Buna ek olarak, metformin, ER'de depolanan kalsiyum akışını değiştirerek mitokondriyal bütünlüğü koruyarak hücre apoptozunu ve hücre çoğalmasını düzenler[198] (Şekil 2.10).

Metformin, epigenetik modifikasyonu da düzenler ve DNA metilasyonunu değiştirir. Metformin, post-transkripsiyonel gen ekspresyonunu baskılayan spesifik miRNA'ları değiştirerek tümör oluşumunu ve tümör büyümesini inhibe eder. Metformin immün düzenleyici olarak, NF-κB sinyal yoluyla tümör oluşumunu inhibe eder. Ek olarak, metformin AMPK'yi aktive eder ve kanser hücrelerinde JAK-STAT'a bağlı sinyal yolunu sınırlar. Metformin kanser hücrelerinde AKT sinyal yolunu azaltır ve mTOR yolunun inaktivasyonuna neden olur.[199]



Şekil 2.11. Metforminin kanseri inhibe edebildiği moleküler mekanizmalar[200]

Metformin, kanser riskinin azaltılmasında kullanılan, antidiyabetik bir ilaçtır. Birçok çalışma, metforminin, mTOR'un inhibisyonu yoluyla kanser hücresini inhibe ettiğini göstermektedir.

2.5.2.5. Epilepside metforminin AMPK aktivasyonu ve mTOR yolağı üzerindeki etkileri

AMPK, beyindeki önemli bir metabolik sensördür.[201] AMPK aktive edildiğinde, tuberin ve raptor (mTOR kaskad proteinleri) fosforile edilerek mTOR yolağı aktivitesinin hızlı bir şekilde bastırılmasına neden olur.[202] Bu nedenle mTOR yolağı işlevini düzenlemenin etkili bir yolu AMPK'nın aktive edilmesidir. Epileptik bir beyinde AMPK seviyesinin azaldığı gözlenmiştir.[20] Bu nedenle, AMPK'nın aktivasyonunun, epileptik nöbetleri azaltmak için önemli bir mekanizma olacağı düşünülmektedir. Metformin, iyi bilinen bir AMPK aktivatörüdür.[172]

Yapılan bir çalışmada epileptik farelerde (hipokampus ve korteks) immünofloresan yöntemle, nöronlarda bulunan AMPK ekspresyonu incelenmiş ve AMPK protein seviyesinin, temporal lob epilepsisi (TLE) hastalarında önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.[20] Metformin ile tedavi p-AMPK düzeyini önemli ölçüde artırmıştır. Bu bulgu, Metformin'in deneysel epilepside AMPK'nin aktivasyonu üzerindeki potansiyel etkisini göstermektedir.[20] mTOR yolunun epilepsideki rolü iyi bilinmektedir. Hiperaktif mTOR, infantil spazmlar (IS), TLE, SE ve absans epilepsi patogenezinde rol oynamaktadır.[203] Yapılan bir çalışmada deneysel TLE modelinde, metforminin AMPK'yı aktive ettiği, mTOR yolağı fonksiyonunu inhibe ettiği ve yararlı anti-epileptik etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Metformin tedavisiyle, neokortekste AMPK fosforilasyonu ve neokorteks ve hipokampustaki protein kinaz B (PKB) fosforilasyonu önemli ölçüde yükselmiştir.[204] Başka bir çalışmada pilokarpin modelinde metformin tedavisi (250 mg / kg / gün) pAMPK'nın protein ekspresyonunu artırmış ve p-mTOR'un protein ekspresyonunu azaltmıştır.[19] Bu bulgu, Metformin'in anti-epileptik etkilerinin kısmen AMPK aktivasyonu ve mTOR yolunun inhibisyonuyla olabileceğini düşündürmektedir.

2.5.2.6. Metforminin monosit/makrofaj ve nötrofiller üzerine etkisi

Metformin, In vitro çalışmalarda AMP'ye bağımlı ve bağımsız mekanizmalar aracılığıyla makrofajlar üzerinde anti-inflamatuar özellikler göstermiştir. Metforminin monosit hücre kültüründe monositten, makrofaja farklılaşmayı ve IL-1β, TNF-α ve MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein-1) üretimini engellediği gösterilmiştir.[205] Bu etkiye esas olarak, AMPK aktivasyonunun, JNK1 (C-Jun N-Terminal Kinaz) fosforilasyonunda bir azalmaya ve STAT3 fosforilasyonuna aracılık edebileceği düşünülmektedir. Metformin tedavisi peritoneal makrofajlarda, doza bağlı olarak lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen TNF-α ve IL-6 ekspresyonunu baskılamaktadır.[206]

Benzer şekilde Kelly ve ark. yaptığı bir çalışmada metforminin doza bağlı olarak LPS ile indüklenen pro-IL-1β'yi inhibe ederken, fare kemik iliğinden türetilmiş makrofajlarda IL-10 ekspresyonunu artırdığını gösterdi. Ayrıca metforminin pro-IL1β üzerindeki etkisinin, AMPK aktivasyonundan bağımsız olduğu mitokondriyal kompleks I inhibisyonunun bir sonucu olarak ROS'un azalması ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir.[207] Benzer şekilde, metformin insan makrofajlarında, TNF-α ve MCP-1'in LPS ile indüklenen ekspresyonunu ve ROS üretimini AMPK'ye bağlı olarak baskılamıştır. Bu etki, NF-kB ve MAPK aktivitesindeki azalmayla ilişkilendirilmiştir.[208] Nötrofiller, bakteriyel ve fungal patojenlere karşı savunma sağlayan, insanlarda en çok sayıda bulunan lökositlerdir. Çalışmalarda, nötrofillerin otoimmün hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.[209] Klinik bir bakış açısından, nötrofil sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı, sistemik inflamasyonun erişilebilir bir ölçüsü olarak ortaya çıkmaktadır.[210] Cameron ve ark. büyük bir diyabetik hasta kohortunda, metformin ile tedavinin, 8-16 ay sonra nötrofil lenfosit oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.[211] Ayrıca, metforminin, PKOS'lu genç kadınlarda ve abartılı adrenarş ve erken gelişmiş pubarş ile gebelik yaşına göre küçük doğan kızlarda nötrofil sayısını azalttığı gösterilmiştir.[212] Son olarak, Eilenberg ve ark. karotis arter stenozu için endarterektomi geçiren diyabetik hastalarda, metformin tedavisinin, nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalinin (aktive edilmiş nötrofiller tarafından salınan ve aterosklerotik plaklara hassasiyet ile ilişkili bir protein) ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğunu ve böylece serebral embolizasyon olaylarında daha düşük risk bulunduğunu göstermiştir.[213]

2.5.2.7. Metforminin antioksidan etkisi

Oksidatif stresin, epileptik nöbetlerin başlaması ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinmektedir. Nöronal aşırı uyarılabilirlik ve aşırı serbest radikal üretiminin neden olduğu oksidatif hasar, epilepsinin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir.[38] Çalışmalarda, SE'de oksidatif stresin rolü tartışılmış ve oksidatif stres, SE'nin bir belirteci olarak önerilmiştir.[214] Bununla birlikte, oksidatif stresin epilepsinin bir nedeni veya sonucu olduğu konusunda çelişkili bir görüş vardır. Nöbetle ilişkili uzun süreli nöronal uyarılma, elektron taşıma zincirinden (ETC) kaçan ve moleküler oksijen ile reaksiyona giren eşleşmemiş elektronlar nedeniyle ROS üretimi artar.[115] Epilepsi modellerinde ve epilepsi hastalarında Limbik beyin bölgesinden ve hipokampal CA1 / CA3 alt bölgesinden seçici nöron kaybı, belirtilen en önemli nörobiyolojik özelliktir.

TLE'li hastaların üçte ikisinde nöbetler, hipokampus, amigdala ve piriform korteksteki odaklardan kaynaklanır.[215] Bu, epilepside nörodejenerasyonun olası rolünü göstermektedir. Metforminin, lipid peroksidasyonu (tiyobarbitürik asit reaktif maddeler ve malondialdehit) ve gelişmiş glikasyon son ürünleri ve oksidatif serbest radikallerin azaltılması yoluyla antioksidan aktiviteler gösterir. Ayrıca metforminin süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon gibi antioksidan enzim seviyelerini artırdığı bildirilmiştir.[216,217] Metforminin deneysel çalışmalarda epilepsinin neden olduğu oksidatif hasara karşı iyileştirici etkisi gösterilmiştir. Metformin (200 mg / kg, i.p.) tedavisi, PTZ modelinde oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstermiştir. Metformin malondialdehit (MDA) seviyesini azaltarak, indirgenmiş glutatyonu (GSH) artırmıştır. Bu durum, metforminin anti-epileptik etkisinin kısmen antioksidan etkisinden dolayı olabileceğini düşündürmektedir.[216] Benzer bir çalışmada, PTZ modelinde metformin (200 mg / kg, i.p.) tedavisi MDA'da önemli azalma ve GSH konsantrasyonunda önemli bir artış göstermiştir.[217]

Metforminin gözlenen antiepileptik etkisi, belirtilen değişikliklerin tümü veya bir kısmı üzerindeki etkisinin bir sonucu olabilir. Bu nedenle, moleküler apoptoza ve nöroinflamasyona yönelik terapötik yaklaşım, epilepside potansiyel nöroprotektif bir alan olabilir.[218]

2.5.2.8. Metforminin biliş, öğrenme ve hafızada üzerindeki etkisi

Epilepsi hastalarında bilişsel fonksiyon bozukluğu, epilepsinin en yaygın ve ciddi komorbiditesidir.[219] Epilepsili kişiler, öğrenme, hafıza, dikkat eksikliği, hafıza bozukluğu gibi bilişsel bozulmalar gösterir.[220,221] Bilişsel bozukluk, epilepsi ve Alzheimer hastalarında (AH) ortak bir patojenik durumdur. Nöbetler, AH'de progresif bilişsel gerilemeye ve nörodejenerasyona neden olabilir. Metforminin, deneysel bir epilepsi ve AH modelinde bilişsel bozuklukları iyileştiren ideal bir terapötik aday olabileceği bildirilmiştir.[222]

Yapılan bir çalışmada PTZ modelinde, metformin (200 mg / kg, i.p.), Morris su labirenti (MWM) testinde değerlendirilen bilişsel bozukluğu iyileştirmiştir.[216] Skopolamin (1 mg / kg, i.p.) kaynaklı öğrenme ve AH benzeri patolojiye benzeyen bellek eksikliklerinin deneysel bir araştırmasında, metformin tedavisinin, MWM testi ve modifiye yükseltilmiş artı labirent (MEPM) testi ile öğrenme ve hafıza eksikliklerini azalttığı gösterilmiştir.[223] Benzer bir çalışmada, metformin, skopolaminin indüklediği beyin oksidatif stresini, inflamasyonu ve yüksek fosforile edilmiş Tau'yu iyileştirmiştir. Bununla birlikte, metformin tedavisi, asetil kolinesteraz spesifik aktivitesinde herhangi

bir değişiklik göstermemiştir ve bu rolü öğrenme ve hafızada yaygın olarak kabul edilmiştir. Bu bulgular, metforminin AH ile ilişkili demans gelişimini önleme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Metformin (200 mg / kg, i.p.) tedavisinin APP / PS1 çift transgenik farelerin kullanıldığı deneysel bir AH hayvan modelinde, uzamsal hafıza eksikliklerini düzelttiği, nöronal hücre ölümünü önlediği bildirilmiştir. Hipokampal nörojenez, AH'deki eşzamanlı ve zamansal eksiklikler, hipokampus ve kortekste nöron kaybı ile ilişkilidir. Metformin ile tedavi edilen APP / PS1 farelerindeki kaçış gecikmesi, önemli ölçüde azalmıştır. Metformin APP / PS1 farelerinin uzamsal bellek oluşumunu iyileştirmiştir.[224] Metforminin öğrenme ve bellekteki koruyucu etkisi Tau'nun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.[225] Metforminin, epilepside veya AH'de hafıza bozukluğunun tedavisi ve önlenmesi için alternatif bir terapötik seçenek olabileceği düşünülmektedir.

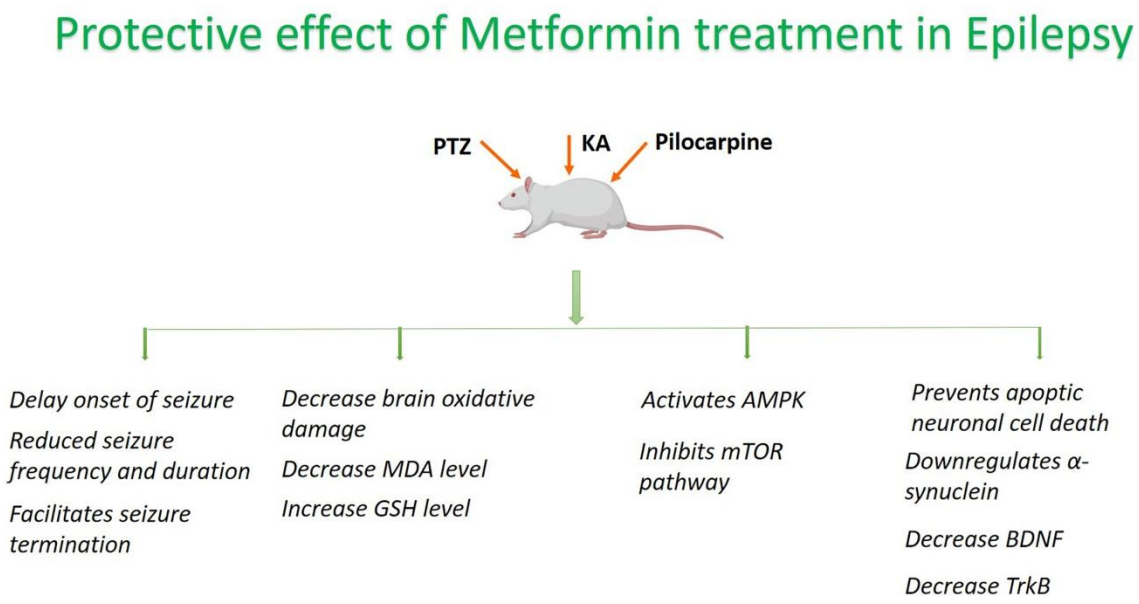
2.5.2.9. Metformin ve epilepsi

Kimyasallarla veya elektrikle oluşturulan nöbet indüksiyonundan sonra, hayvanların fiili nöbet başlangıcından önce veya sonra davranış değişiklikleri sergiledikleri bilinmektedir. Uzun vadede nöbetler bilişsel bozukluklara da neden olur. Çalışmalarda metformin tedavisinin dokunma tepkisi ve bilişsel gerileme gibi davranışsal belirtileri azalttığı gösterilmiştir. Metformin, ilk nöbet başlangıcını geciktirirken, ölüm oranı, nöbet süresi gibi nöbet şiddeti parametrelerini azaltmıştır. Tüm bu sonuçlar, metforminin epilepsi ile ilişkili semptomları önlemedeki potansiyel rollerini göstermektedir.[15]

Metformin'in deneysel epilepsiye karşı nöroprotektif etkilerini gösteren başka mekanizmalar da vardır. Alfa-sinüklein, normalde çözünebilen 140 amino asit kalıntısından oluşan küçük, asidik bir sinaptik proteindir ve beynin nöronal sinaptik terminallerinde bol miktarda bulunur.[226] Epilepsi ve Parkinson hastalığı dahil farklı nörolojik bozukluklarda α-sinükleinin arttığı bildirilmiştir.[222] Metformin tedavisinin, PTZ modelinde hipokampal CA3 bölgesinde artan α'-sinükleinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.[217] Bu durum, Metformin'in anti-epileptik etkisinin makul bir şekilde α-sinükleinin azaltılmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Apoptotik nöronal hücre ölümü, kaspaz-3 gibi anahtar enzimlerin aktivasyonunu içeren epileptik nöbetlerin patogenezinde rol oynar. Epileptik beyinde, apoptoz indüksiyonu ve kaspaz-3'te artış gözlenmiştir.[222] Metformin tedavisinin apoptotik protein kaspaz-3'ü azalttığı bildirilmiştir. PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelin de hipokampal bölgelerde kaspaz-3 ekspresyonunda önemli bir artış görülürken, metformin ile tedavi edilen grupta

kaspaz-3'te önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir. Metformin PTZ grubunun hipokampal bölgelerinde eksprese edilen β-kateninde de, önemli bir azalma sağlamıştır.[217] Çalışmalardaki tüm bu bulgular, metforminin epileptik nöbete karşı anti-apoptik rolünü göstermektedir. BDNF ve reseptörü Tropomyosin reseptör kinaz B (TrkB) sinyallemesinin mezial TLE'nin deneysel bir modelinde epileptogenezi artırdığı bildirilmiştir.[227] Diğer bir çalışmada da epileptik bir beyinde BDNF ve TrkB ekspresyonunda artış bildirilmiştir.[228] Bu, BDNF ve TrkB seviyesinin azaltılmasının anti-epileptik bir potansiyele yol açabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada metformin tedavisi (250 mg / kg, i.p.), pilokarpin modelinde artan BDNF ve TrkB ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır.[19] Bu sonuca göre metformin tarafından gösterilen anti-epileptik etki makul bir şekilde BDNF ve TrkB düşürme potansiyeline bağlı olabilir.

Metforminin anti-epileptik etkisi, geniş deneysel epilepsi modellerinde bildirilmiştir. Farelerde PTZ (37 mg / kg, i.p.) epilepsi modelinde metformin (200 mg / kg, i.p.) uygulaması, tutuşmanın ilerlemesini önemli ölçüde baskılamıştır.[216] Benzer bir araştırmada, metformin tedavisi (200 mg / kg, i.p.) PTZ (50 mg / kg, i.p.), modelinde nöbet başlangıcını geciktirerek ve nöbet süresini azaltarak iyileşme göstermiştir.[217] Benzer şekilde, PTZ (70 mg / kg i.p.) ile indüklenen akut nöbet modelinde ve kainik asitle (KA) indüklenen kronik nöbette metforminin yararlı etkileri gösterilmiştir. Kronik metformin tedavisinin akut nöbet sonlanmasını kolaylaştırdığı ve PTZ ile indüklenen akut nöbetlerde mortaliteyi azalttığı, epileptik aktivite süresini kısalttığı bildirilmiştir.[20] Pilokarpin (360 mg / kg, i.p.) ile indüklenen status epileptikus (SE) sıçan modelinde, 45 günlük SE indüksiyonundan sonra metformin (250 mg / kg /, i.p.) uygulaması, nöbetlerin ilerlemesini azaltarak, antikonvülsan ve anti-epileptik bir etki göstermiştir.[19] Tüm bu bulgular, PTZ, KA ve Pilokarpin ile indüklenen epilepsi modellerinde metformin'in anti-epileptik potansiyelini yansıtmaktadır, ancak klinik bulgular henüz kaydedilmemiştir.[222]



Şekil 2.12. Epilepside metformin tedavisinin koruyucu etkisi [222]

2.5.2.10. Metforminin yaşlanma üzerine etkisi

Metformin yaşlanmayla ilgili önemli mekanik yolları hedefleyebilen terapötik bir gücü ve potansiyeli yansıtır. Metforminin metabolik etkileri, esas olarak, AMPK'nın aktivasyonu yoluyla, mitokondriyal kompleks I'in inhibisyonu ve oksidatif stresin azaltılması aracılığıyla gerçekleşir. Metforminin, mTORC1, PGC1-α, İnsülin-IGF1 sinyali, SIRT1, NF-κB sinyali ve proinflamatuar sitokinler üzerinde doğrudan etkileri vardır.

Metforminin hücreye alımı, organik katyonik taşıyıcı 1 (OCT1) aracılığıyla gerçekleşir. Bundan sonra metforminin metabolik, oksidatif ve enflamatuar yol olmak üzere etkinlik gösterdiği üç etki kolu vardır.

1) Metabolik etki olarak metformin, mitokondriyal kompleks I'i ve dolayısıyla oksidatif fosforilasyonu inhibe ederek AMP: ATP oranının artırarak AMPK'nın doğrudan aktivasyonuna neden olur. AMPK'ya bağlı mekanizmalar, mTORC1'in inhibisyonuna (besin algılama ve otofaji), PGC-1α'nın aktivasyonuna (mitokondriyal biyogenez), DNA / histon modifikasyonları ve miRNA'lar yoluyla transkripsiyonel düzenlemeye katkıda bulunur. Hücre dışı metformin, İnsülin / IGF1 sinyalini azaltarak mTORC1 inhibisyonuna yol açar.

2) Metformin mitokondriyal ETC'nin inhibisyonuyla reaktif oksijen türlerini (ROS) ve gelişmiş glikasyon son ürünlerini azaltarak AMPK'dan bağımsız etkilere yol açar ve bu şekilde makromoleküler hasarı azaltır.

3) Metformin AMPK'dan bağımsız olarak proinflamatuar sitokinlerin azaltılması, NF-κB sinyallemesi ve Nrf2-Gpx7 ve ATM (Ataksi telenjiektazi mutasyon) sinyalinin aktivasyonuyla antiinflamatuar ve terapötik etkiler gerçekleştirir. Sayılan bu üç etki kolu, hücrelerdeki yaşlanmanın neden olduğu düzensizliği hafifletmek için çalışır ve böylece yaşlanmanın özelliklerini hafifletir. Metformin, yaşlanmanın ayırt edici özelliklerini değişen derecelerde azaltır ve sonuçta terapötik etkilere katkıda bulunur.[229,230]

2.5.11. Metforminin obezite ve kilo alımı üzerine etkisi

Son yıllarda obezite görülme sıklığı yaşam tarzındaki değişikliklere bağlı olarak hızla artmıştır. Obezite, diyabet, yağlı karaciğer hastalıkları ve kardiyo vasküler hastalıklar gibi metabolik sendromların eşlik ettiği çok faktörlü kronik bir hastalıktır. Obezite, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Çalışmalar, metforminin obezite ve ilişkili metabolik işlev bozukluklarında potansiyel bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik olmayan kişilerde, metforminin kilo kaybı üzerinde zayıf ancak faydalı etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Kim ve arkadaşları metforminin, obez farelerde ve HepG2 hücrelerinde FGF21 üretimini indükleyerek yüksek yağlı diyetle indüklenen obeziteyi ve ilişkili inflamatuar yanıtı baskıladığını göstermişlerdir.[161] Bu, metforminin obezite için yararlı bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Metforminin, anti-obezite etkilerini mitokondriyal biyogenezi artırarak, yağ asidi alımını azaltarak ve termojenezi uyararak gösterdiği bildirilmiştir.[231] Başka bir çalışmada, sıçanlarda metforminin bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiği ve yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteyi önlediği, bu durumun da kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin sayısını artırdığı ve mikrobiyal çeşitliliği azalttığı gösterilmiştir.[232] Ayrıca metforminin glikoz metabolizmasını artırma yeteneği de obezitenin önlenmesine katkıda bulunur[233]

2.5.2.12. Metforminin yan etkileri

Metforminin yaygın olarak bildirilen yan etkileri gastrointestinal (GI) sistemle ilgili ishal, mide bulantısı ve abdominal rahatsızlıktır. Bu şikâyetler genellikle hafif, geçici ve dozla ilişkilidir, ancak ilacı alan hastaların yarısında ortaya çıkabilir. Bireylerin yaklaşık % 5'i, düşük dozlarda bile ilacı tolere edemeyebilir.

Biguanid tedavisinin nadir ama daha önemli bir sorunu da laktik asidozdur. Metformin ile ilişkili laktik asidoz (MALA) görülme riski nadirdir. Tahmini insidans yılda 100.000 kişide % 3-10'dur. MALA için diğer risk faktörleri arasında sepsis, kardiyojenik şok ve alkolizm gibi laktat üretiminin artmasına neden olan durumlar bulunmaktadır.

Araştırmalarda, laktik asidoz riskinin son derece düşük olduğu ve metforminin diğer glikoz düşürücü ajanlara kıyasla muhtemelen farklı olmadığını bildirmektedir. İleriye dönük ve geriye dönük çalışmaları içeren bir meta-analizde, metformin ile MALA riski ihmal edilebilir bulunmuştur.[234] İlacın güvenli bir şekilde reçete edilip edilemeyeceğini belirlemek için böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde tek başına plazma kreatinin konsantrasyonu yerine eGFR'nin (yaş, cinsiyet ve ırkı içeren) kullanılması önerilmektedir. Güncellenmiş FDA kılavuzları ayrıca, eGFR 30-60 ml dk [1.73 m] ise, karaciğer hastalığı, alkolizm veya kalp yetmezliği durumunda veya intra-arteriyel kontrast kullanılıyorsa iyotlu kontrast prosedürlerinden önce metformin kullanımının durdurulması gerektiğini belirtmektedir. Daha sonra eGFR 48 saat sonra kontrol edilmeli ve böbrek fonksiyonu stabil kalırsa ilaç yeniden başlatılmalıdır.[16]

Metforminin başka bir potansiyel yan etkiside B12 vitamini malabsorpsiyonudur.[235] Ayrıca Diyabet Önleme Programı Sonuç Çalışması (DPPOS) biguanid ile uzun süreli tedavinin B12 vitamini seviyelerini düşürme riskinin arttığını bildirdi. DPPOS katılımcılarında metformin ile tedavinin B12 vitamin seviyelerini düşürdüğü ve daha yüksek periferik nöropati prevalansı (monofilaman testi değerlendirmesine göre) olduğu bildirilmiştir. B12 vitamini konsantrasyonlarında ilaçla ilişkili değişikliklerin herhangi bir klinik semptomla sonuçlandığını gösteren diğer veriler yetersizdir. Biyokimyasal değişikliklere dayanarak ve bilinmeyen B12 vitamini eksikliğine bağlı potansiyel nörolojik sekeller göz önüne alındığında, vitamin testlerinin periyodik olarak yapılması önerilmektedir. Uzun süreli metformin tedavisi alan hastalarda, özellikle anemi veya periferal nöropatisi olanlarda B12 seviyeleri kontrol edilmelidir.[236] Metformin GI yan etkileri en aza indirmek için, yemeklerle alınır ve düşük dozda başlatılır.[237]

Bazı çalışmalar metforminin erkeklerde serbest ve total testosteron (TT) düzeylerini azalttığını göstermiştir. Metformin tedavisi diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda testosteron serum seviyelerinde önemli bir düşüşe yol açar. Testosteron seviyeleri düşükse, topikal bir testosteron kreminin uygulanması, bu hormonun seviyesini yükseltebilir.[238] Testosteron insülin duyarlılığını artırdığı için diyabetik erkeklerde özellikle önemlidir.[239,240] Testosteron düşüklüğü, tip 2 Diabet oluşumu ile bağlantılıdır. Testosteron kas kütlesinde artışlara ve yağ kütlesinde azalmaya ve insülin direncinde önemli bir azalmaya bağlı tip 2 DM'nin önlenmesine yardımcı olur. Ek olarak, testosteron lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder ve insülin direncini önleyen trigliserid alımını artırır. Metformin sitokrom P450-C17a'nın inhibisyonu ve LH hormonu salgılanmasının azaltılması yoluyla TT'yi önemli ölçüde azaltır.[241]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar

Çalışma için Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 2019/6/1 karar no ile etik onay alındı ve deneyde kullanılacak hayvanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Laboratuvarda 23 ºC oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde, 12-14 haftalık, su ve besin alımları serbest olan, 290±30 gr ağırlığında Wistar albino cinsi erkek sıçanlar (n=84) kullanıldı.

3.2. Deney Grupları

Çalışmada kullanılan wistar cinsi erkek sıçanlar deney başlamadan önce akut (n=42) ve kronik (n=42) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Daha sonra akut ve kronik grupların her biri 6 alt gruba ayrıldı (Tablo 3.1 ve Tablo 3.2).

Akut grupta bulunan sıçanlara Tablo 3.1'de belirtilen maddeler uygulandı. Gruplar arasında mevsimsel ve zamansal farkın en aza indirilebilmesi için akut metformin grubundaki sıçanların ECoG kayıtları, kronik gruptakiler ile aynı periyotta yapıldı.

Kronik metformin gruplarına 21 gün boyunca Tablo 3.2'de belirtilen maddeler belirtilen dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Kronik uygulama sonrası 22.gün ECoG kayıtları alındı.

Çalışmada kullanılan metformin (BioVision incorporated 155 S.Milpitas Boulevard, Milpitas, CA 95035 USA) salinde çözdürüldü. Çalışmada, metformin akut ve kronik gruplarda 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Anestezik olarak 1.25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA) kullanıldı. Epilepsi oluşturmak için penisilin G potasyum tuzu kullanıldı (İ.E. Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş. İstanbul, Türkiye). Penisilin, 2 µl hacim içinde 500 IU olacak şekilde intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı. Çalışmada kullanılan ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

Tablo 3.1. Akut metformin uygulanan gruplar

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Sham Grubu	-	-	-	7
2	Kontrol Grubu	Salin	1 ml/kg	İntraperitoneal	7
3	Penisilin Grubu	Penisilin	500 IU/ 2 µl	İntrakortikal	7
4	Sadece Metformin Grubu	Metformin	200mg/kg	İntraperitoneal	7
5	100 mg/kg Metformin Grubu	Metformin	100mg/kg	İntraperitoneal	7
6	200 mg/kg Metformin Grubu	Metformin	200mg/kg	İntraperitoneal	7

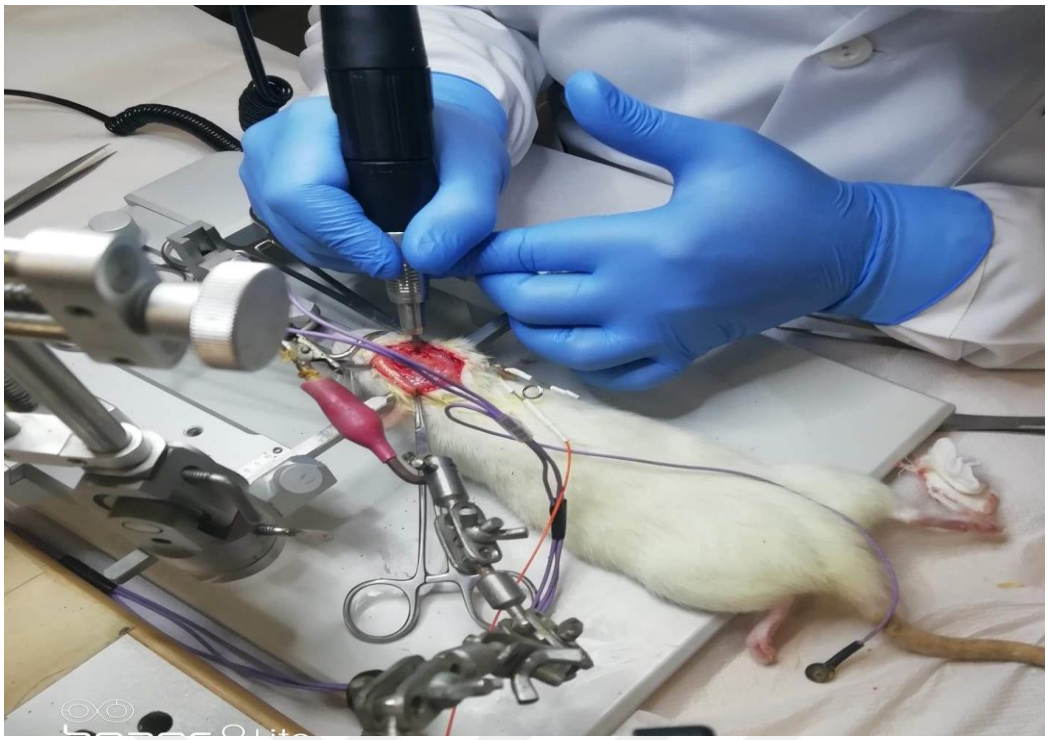
Tablo 3.2. Kronik metformin uygulanan gruplar

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Sham Grubu	-	-	-	7
2	Kontrol Grubu	Salin	1 ml/kg	İntraperitoneal	7
3	Penisilin Grubu	Salin	1 ml/kg	İntraperitoneal	7
4	Sadece Metformin Grubu	Metformin	200mg/kg	İntraperitoneal	7
5	100 mg/kg Metformin Grubu	Metformin	100mg/kg	İntraperitoneal	7
6	200 mg/kg Metformin Grubu	Metformin	200mg/kg	İntraperitoneal	7

3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü

3.3.1.Cerrahi prosedür

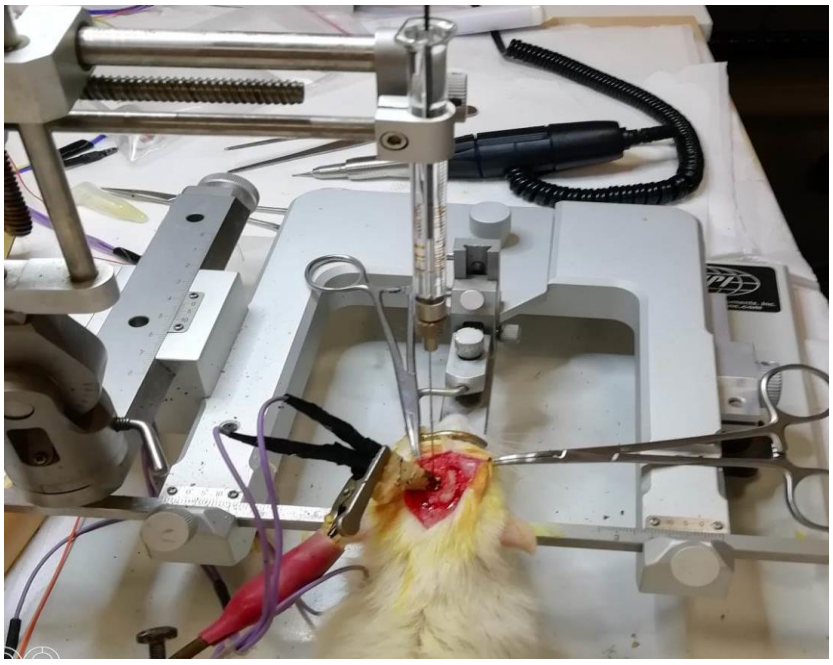
Akut ve kronik grupların tamamında, her bir sıçan 1.25 gr/kg üretan anestezisi altında stereotaksik çerçeveye (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD) sabitlendi. Sıçanların baş bölgesi tıraşlanarak derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru insizyonla açıldıktan sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik tur motoruyla (FST Rechargeable Microdrill, KF Technology, Roma, İtalya) hassas bir şekilde kanamaya ve komplikasyona neden olmadan inceltilerek dikkatlice kaldırıldı (Resim 3.1).



Resim 3.1. Somatomotor alanın açılması

3.3.2. Epileptiform aktivitenin oluşturulması

Sıçanların kafatasında bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü (701N, Hamilton Co. Reno, NV, ABD) ile 500 IU/ 2 µl penisilinin intrakortikal olarak verilmesiyle epileptiform aktivite oluşturuldu (Şekil 3.2).



Resim 3.2. Epileptiform aktivite oluşturulurken penisilinin enjekte edildiği alan

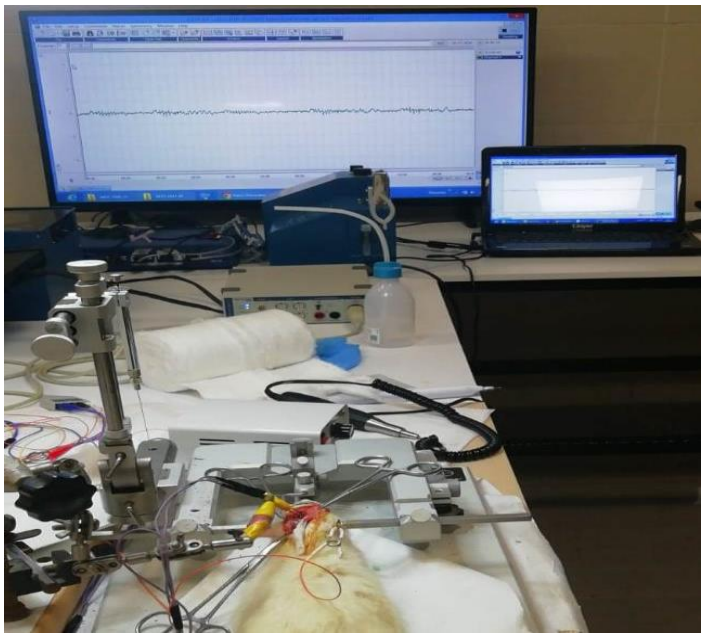
3.3.3. Elektrofizyolojik kayıtlar

Elektrofizyolojik kayıtlar için sol hemisfer üzerinde bregma hattının laterali açılarak görünen somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrot uygun şekilde yerleştirildi (Resim 3.3). Sıçanların sağ kulağına referans elektrot yerleştirildi.



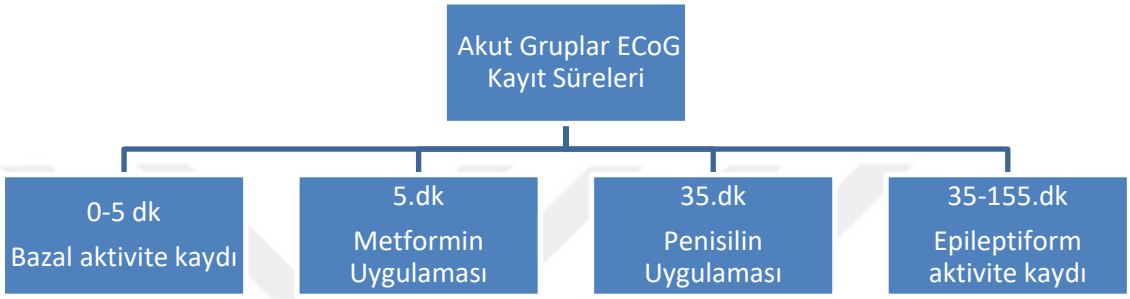
Resim 3.3. Korteks yüzeyine yerleştirilen Ag-AgCl top elektrotlar

Kayıt alınacak elektrot kordinatının birincisi bragma hattının 1mm önüne ve sagital sütürün 2 mm lateraline, ikincisi ise bregma hattının 5 mm posteriyoruna ve sagital sütürün 2 mm lateraline yerleştirildi (Resim 3.3.). Elektrotlar yerleştirildikten sonra ECoG kayıtları PowerLab/8SP (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd. Castle Hill, NSW, Avustralya) veri toplama kayıt sistemi ile alınmıştır (Resim 3.4).



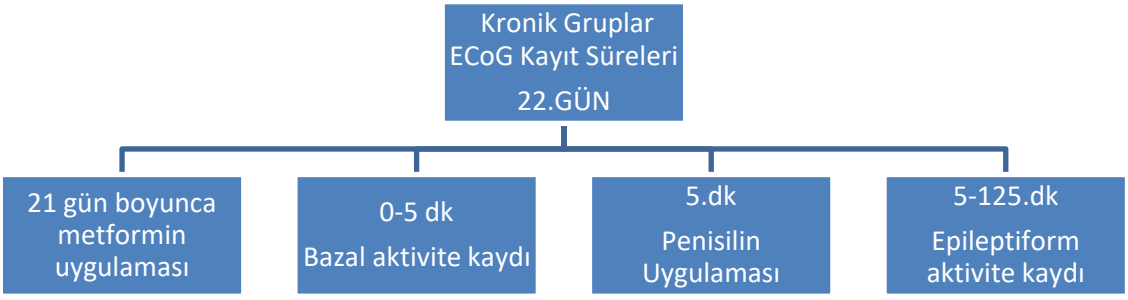
Resim 3.4. ECoG kayıt düzeneği

Akut metformin gruplarına uygulanan maddeler enjekte edilmeden önce, beş dakika bazal aktivite kaydı alındı. Bazal aktivite kaydından sonra 5.dakikada metformin gruplarına metformin i.p. verilerek 30 dakika daha ECoG kaydı alındı (Şekil 3.1). 30 dakikalık ECoG kaydından sonra 35. dakikada intrakortikal penisilin enjekte edildi. 120 dakika daha kayıt alındı. Sadece metformin grubuna ise beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra 200 mg/kg metformin enjekte edilerek 150 dk daha kayıt alındı. Böylece her bir hayvanda toplam 155 dakikalık ECoG kaydı alınmış oldu. (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Akut Gruplara uygulanan deney prosedürü ve ECoG kayıt süreleri

Kronik metformin uygulanan gruplara 21 gün boyunca aynı zaman dilimlerinde maddeler i.p. olarak uygulandı. Kronik uygulama sonrası 22. günde ECoG kaydı alındı. Bu kayıtlar cerrahi prosedürde anlatıldığı gibi sol somatomotor alan üzerindeki kemik kaldırıldıktan sonra bu alana iki adet kayıt elektrotu yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra beş dakikalık bazal aktivite kaydı alındı. Bazal aktivite kaydından sonra intrakortikal olarak penisilin enjekte edilerek 120 dakika daha kayıt alındı. Toplamda her bir hayvandan 125 dakika ECoG kaydı alınmış oldu (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Kronik gruplara uygulanan deney prosedürü ve ECoG kayıt süreleri

Hem akut hem kronik penisilin gruplarına 5 dakikalık bazal aktivite kaydı sonrasında i.c. olarak penisilin (2 µl hacim içinde 500 IU) verilerek 120 dakika daha ECoG kaydı alındı.

Elektrotlar aracılığıyla alınan sinyaller 0,1-50 Hz band-pass ile filtrelendikten sonra yükseltici aracılığıyla kayıt edildi (BioAmp, AD Instruments, Avustralya). Bu kayıtlar 1024 Hz örnekleme hızında sayısallaştırılmış oldu. Epileptiform aktivitenin ilk başlama zamanı, epileptiform aktivite diken dalga sayısı ve diken dalga genliği değerlendirildi. Elde edilen kayıtların analizleri PowerLab Chart v.8 yazılım programıyla yapıldı. Epileptiform aktivite bipolar diken ve diken dalga kompleksleri şeklinde gerçekleşti. Bu kompleksler incelenerek her hayvan için ECoG kaydının 5'er dakikalık zaman dilimlerindeki diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları veri olarak kullanıldı.

3.5. Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi

Sıçanlardan elektrokortikografi sonrası alınan kan serum örneklerinde CAT, SOD ve GPx seviyelerini belirlemek için, örnekler 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj (Heraeus Labofuge 400, Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) edildi. Santrifüj sonrasında alınan serumlar ependorf tüplerine alındı ve test gününe kadar -80°C'de saklandı.

3.5.1 ELİSA prosedürü

Çalışmamızda ELISA kitleri olarak SOD, CAT, GPx (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, Çin) kullanılmıştır.

Tablo 3.3. ELİSA kit içeriği

Materyal	Miktar
Standart (240ng/ml)	0.5 ml
Standart diluent	3 ml
Microelisa Stripplate	96 kuyu
Str-HRP-Konjugat reaktifi	6 ml
Yıkama solüsyonu (30X)	20 ml
Biotin CAT,GSH-Px,SOD-1 Ab	1 ml
Kromojen solüsyon A	6 ml
Kromojen solüsyon B	6 ml
Stop solüsyonu	6 ml
instruction	1
membran kapatma plakası	2
mühürlü torbalar	1

ELISA test prosedürü aşağıda gösterildiği şekilde uygulanmıştır.

1- Kitler ve serumlar çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına alındı. Oda sıcaklığına gelen serumlar vorteksde homojenize edildi.

2- Homojenize olan serumlar kit kullanım prosedüründe önerilen şekilde dilüe edildi.

3- Standart kuyulara 50 µl standart, 50 µl streptavidin-HRP ilave edildi.

4- Test kuyularına 40 µl örnek, ardından 10 µl aranacak enzim antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP ilave edilerek 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.

5- Elde edilen karışımlar distile su ile yıkama solüsyonu (30x) kullanılarak yıkandı.

6- Her kuyuya 50 µl kromojen A ve hemen ardından 50 µl kromojen B solüsyonları ilave edilerek hassas şekilde karıştırıldıktan sonra 37 ° C'de 10 dakika karanlık bir ortamda inkübe edildi.

7- Her bir kuyuya reaksiyonu sonlandırmak için 50 µl stop solüsyonu eklendi ve bu sırada mavi renkli kuyuların aniden sarı renge dönüştüğü görüldü.

8- Plate okuması gerçekleştirmek amacıyla 450 nm ışık dalga boyunda spektrofotometre (Bio-Rad model 680 microplate reader, Bio-Rad Labrotories, Inc, ABD) kullanıldı ve optik yoğunluklar kaydedildi.

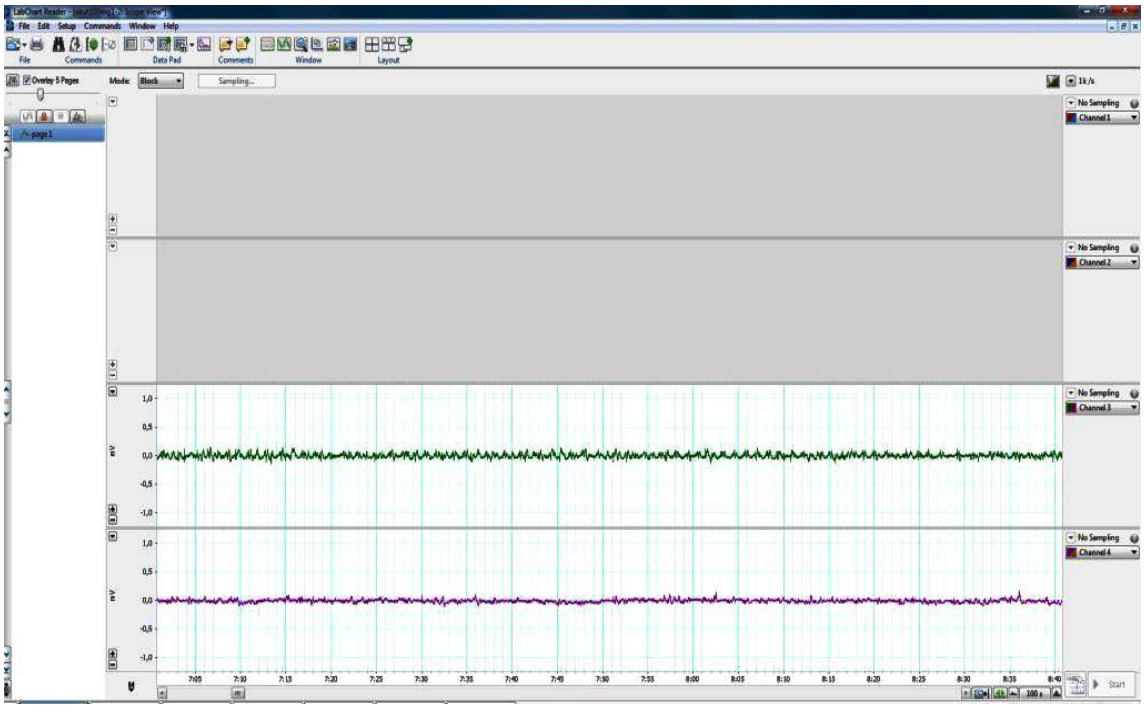
3.5.2. İstatiksel analiz

Deney protokolüne uygun şekilde hayvanlardan elde edilen kayıtlardan ilk epileptiform aktivite başlama zamanı, epileptiform aktivite diken dalga sayısı ve epileptiform aktivite diken dalga genliği bilgisayar yazılımı (Lab Chart 8, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtlarının analizleri beşer dakikalık periyotlara ayrılarak yapıldı. İlk epileptiform aktivite başlama zamanı ve her bir periyottaki diken dalga sayısı ve diken dalga genliği ölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar one way Anova testi ile incelendi ve farklı grupların belirlenmesinde homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. CAT, SOD, GPx değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Anova testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlıkları ortalamalarının karşılaştırılması paired T test ile yapılmıştır. Analizlerde IBM SPSS programı kullanıldı. İstatistiksel olarak $P<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kontrol Gruplarında, Sham Gruplarında ve Penisilin ile Uyarılmayan Ratlarda Metformin Uygulamasının Etkileri

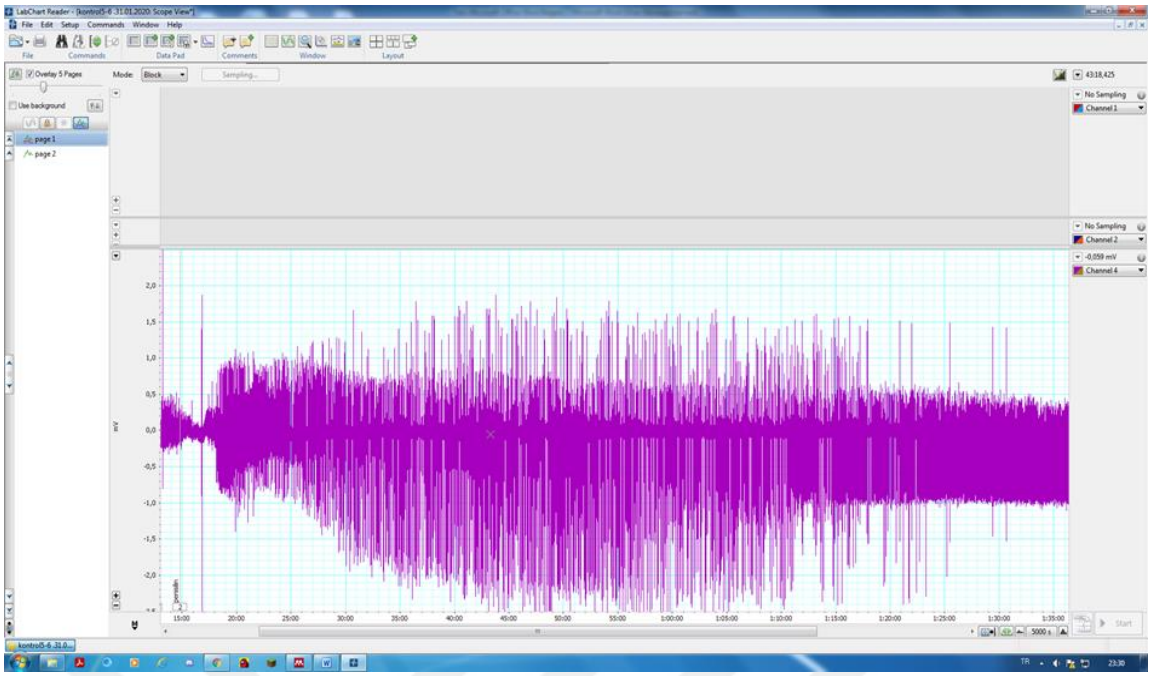
Çalışmada kullanılan farklı dozlardaki metformin, en az yedi sıçanda uygulandı ve devam etmekte olan bazal aktiviteyi etkileyip etkilemediği araştırıldı. Buna göre, çalışmada kullanılan metforminin 100 ve 200 mg/kg dozlarının bazal aktivite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edildi (Resim 4.1). Benzer şekilde kontrol ve sham gruplarında da herhangi bir epileptik aktiviteye rastlanmadı.



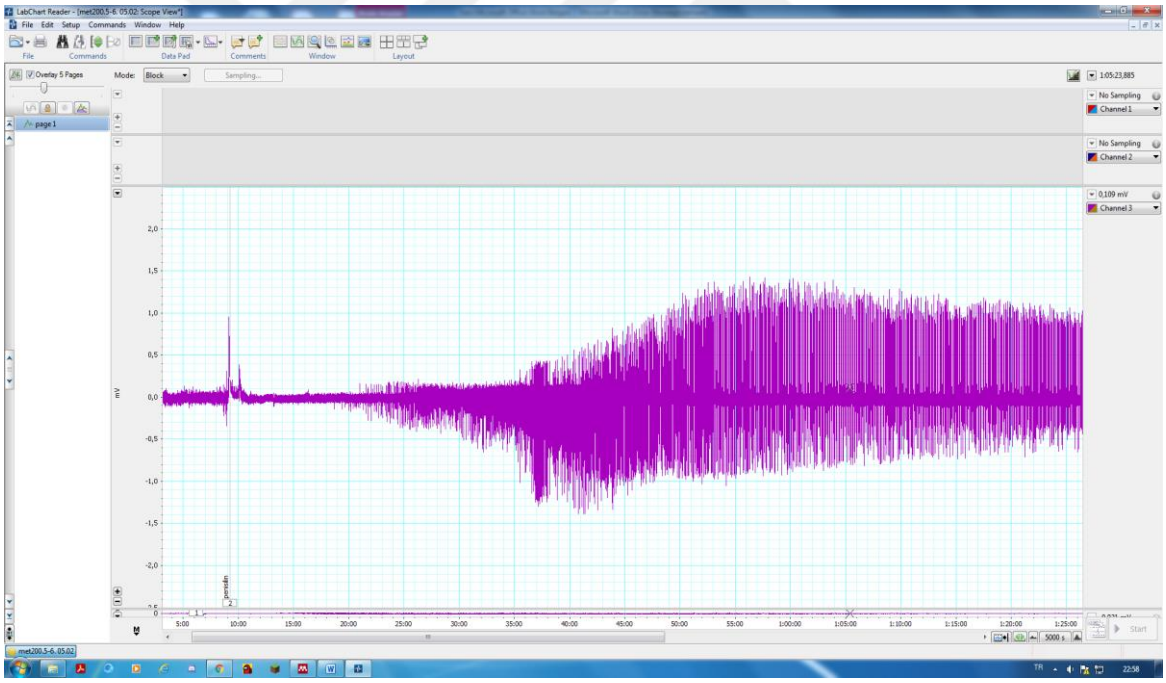
Resim 4.1. Rat sol hemisfer somatomotor alanda bazal aktivite kaydı ve kayıtlarda kullanılan yazılımın (LabChart v.8 Pro, AD Instruments) görüntüsü.

4.2. Penisilin ile Uyarılan Ratlarda Epileptiform Aktivite Kaydının Alınması

Kortekste penisilin uygulaması epileptik deşarjlara neden olur. Deşarj sonucu oluşan aktivite elektrokortikogram (ECoG) kayıtları ile gösterilebilmektedir. Penisilin grubunda, korteks'in 1.2 mm derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak uygulanmasıyla epileptiform aktivite oluşturuldu. Epileptik deşarjlar penisilin enjeksiyonunu takiben 3-5 dakika sonra diken dalga oluşumları ile ortaya çıktı (Resim 4.2).

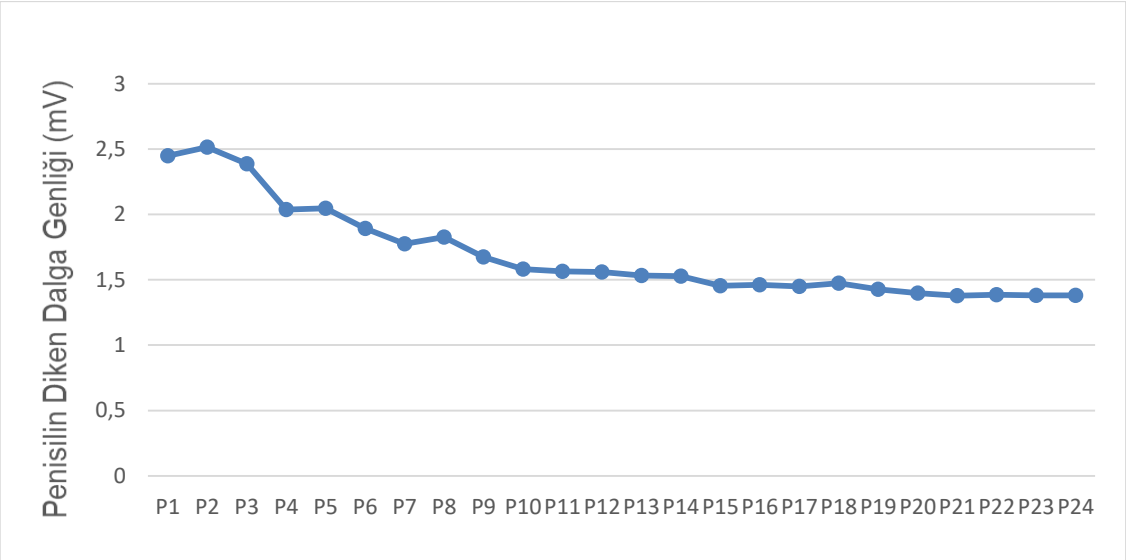


Resim 4.2. İntrakortikal penisilin uygulaması sonrası görülen epileptiform aktivite kaydı



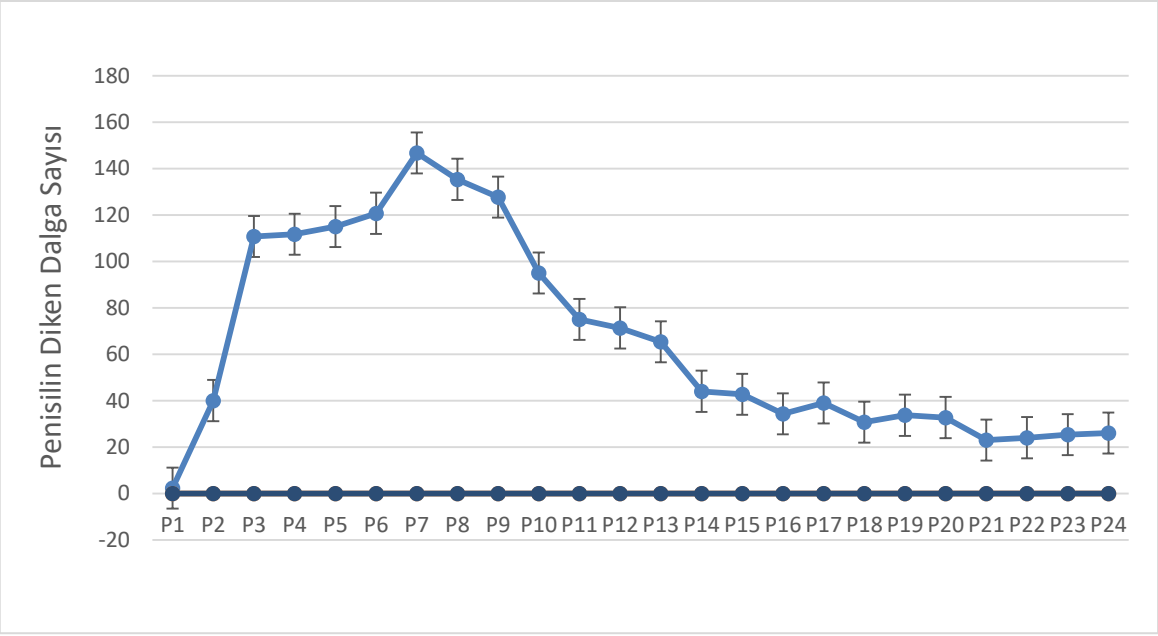
Resim 4.3. Metformin verilen gruplarda intrakortikal penisilin uygulaması sonrası görülen epileptiform aktivite kaydı

Penisilin gruplarındaki ratlarda enjeksiyon sonrası 1.periyotta (0-5 dk) alınan ECoG kayıtlarına göre 2.44 mV'luk bir genlik ortalaması meydana geldi. Maksimum genlik değeri 5-10.dk arasında 2.51 mV olarak kayıt edildi. Genlik değeri 21.periyota (100-105.dk) kadar azalarak ortalama 1.37 mV seviyelerinde dalgalar oluşturarak kayıt süresince azalma eğilimi gösterdi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu sonrası ECoG kaydından elde edilen genlik (mV) değerleri

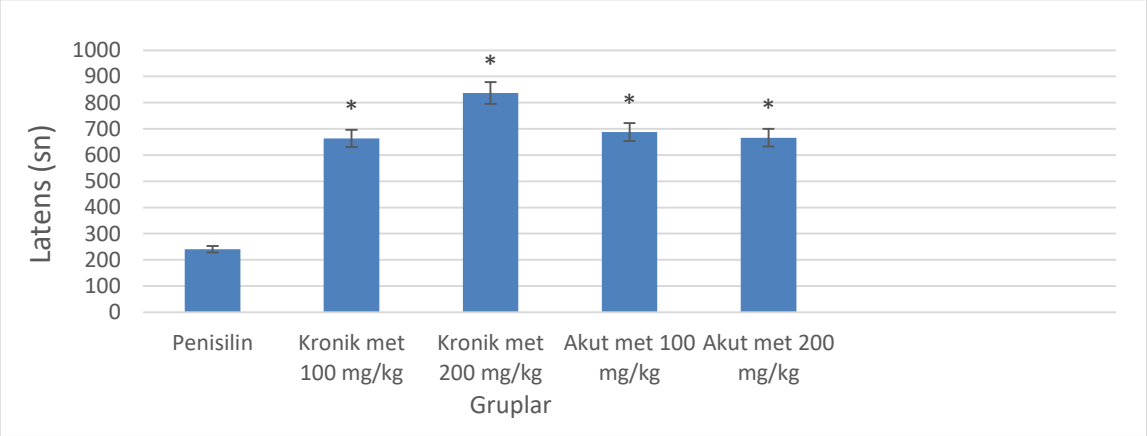
Penisilin gruplarındaki ratlarda enjeksiyon sonrası 2.periyotta (5-10 dk) alınan ECoG kayıtlarına göre 40 adet diken dalga meydana geldi. Diken dalgalarının maksimum sayıda olduğu dakika aralıkları 146.7 adet diken dalgası ile 7.periyotta (30-35. dk) gerçekleşti.7. periyottan sonra diken dalga sayısı zamanla azaldı. 120.dakikaya kadar 26 diken dalgaya kadar geriledi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu sonrası ECoG kaydında elde edilen diken dalga sayısı (sayı/dk.)

4.3. Metforminin İlk Epileptiform Aktivite Latensi Üzerine Etkisi

Metforminin, penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite başlama süresi üzerine etkisi penisilin grubu ile karşılaştırılmıştır. Akut ve kronik metformin grupları penisilin grubu ile karşılaştırıldığında hem akut grupta hemde kronik grupta doza bağlı olarak nöbete başlama zamanı daha geç olmuştur (Şekil 4.3, Tablo 4.1).



Şekil 4.3. Akut ve kronik metformin gruplarının penisilin grubuna göre epileptiform aktivite başlama zamanı üzerine etkisi

Kronik met 100, kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplarında nöbete başlama zamanı penisilin grubuna göre anlamlı olarak daha geç başlamıştır (P değerleri sırasıyla p=0,050, p=0,009, p=0,040,p=0,042) (* p<0,05 penisilin grubuna göre anlamlı olarak fazladır).

Akut sadece met 200 ve kronik sadece met 200 gruplarında herhangi bir epileptik aktivite oluşmamıştır.

Tablo 4.1. Akut ve kronik metformin grupları ve penisilin grubunun nöbet başlangıç değerleri

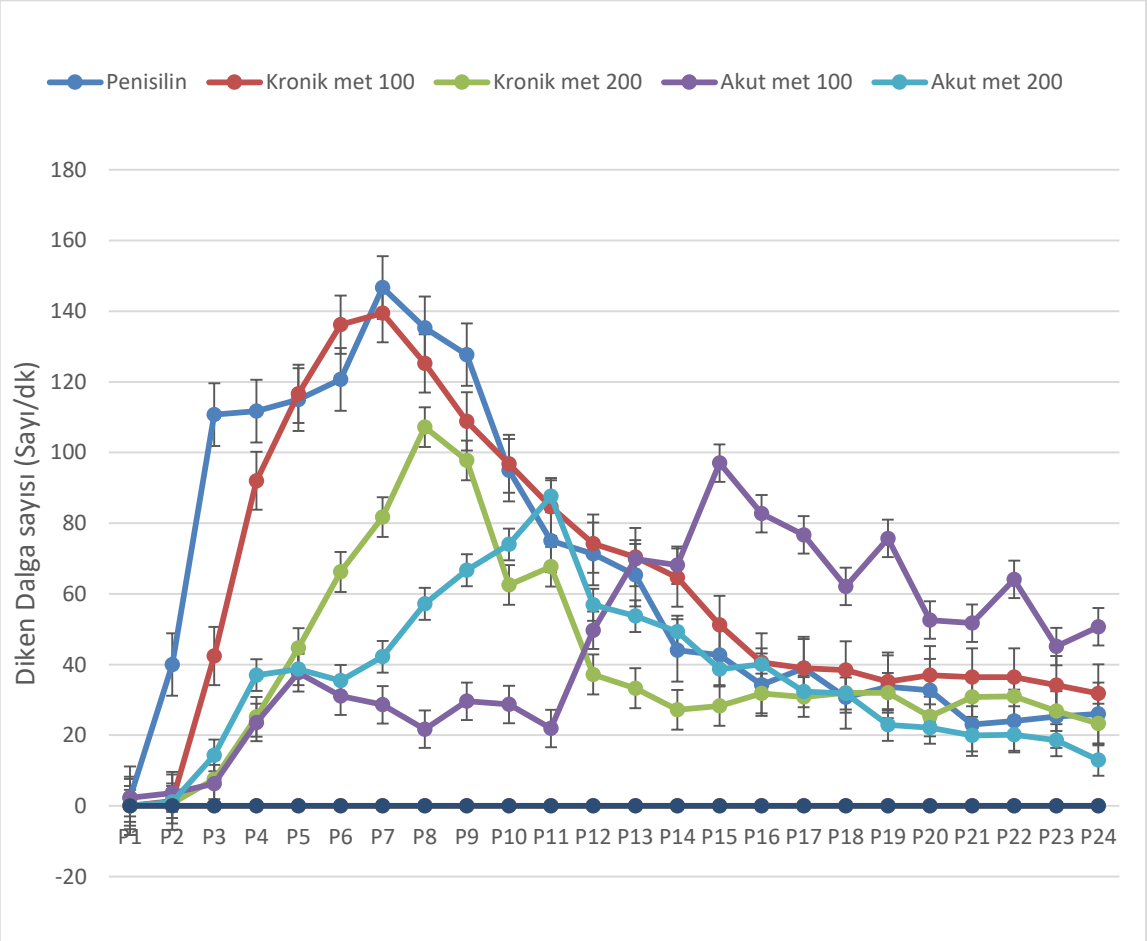
Gruplar	**Ortalama±SE (Saniye)**
Penisilin	240±22
Kronik met 100 mg/kg	663±52*
Kronik met 200 mg/kg	837±109*
Akut met 100 mg/kg	688±111*
Akut met 200 mg/kg	666±158*

4.3.1. Metforminin epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

Penisilin gruplarında 3-5 dk içerisinde epileptiform aktivite diken dalgaları başlamıştır. 1. Periyotta (0-5 dk) akut ve kronik guplarla penisilin grupları arasında diken dalga sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Metforminin, kronik 100 mg/kg'lık dozu uygulanan grupta epileptiform aktivite diken dalga sayısı 5. Periyota kadar (20-25.dk), penisilin grubundan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Kronik met 100 mg/kg dozdaki grup 5. Periyottan (20-25.dk) itibaren penisilin grubuyla paralel olarak azalma eğilimi göstermiş ancak 120. dakika sonuna kadar anlamlı fark oluşturmamıştır ($p > 0,05$). Kronik met 100 mg/kg grubundaki diken dalga sayısı 6.-7. ve 8. Periyotlarda (25-40.dk) akut met 100 mg/kg ve akut met 200 mg/kg gruplarına göre istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0.05$). 9. Periyotta (41-45.dk) kronik met 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı akut met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır ($p<0.05$). Kronik met 100 mg/kg ve diğer gruplar karşılaştırıldığında kronik met 200 mg/kg, akut met 100 mg/kg ve akut met 200 mg/kg grupları arasında 10. Periyottan (45-50 dk) itibaren 24. Periyot (115-120.dk) sonuna kadar diken dalga sayısı bakımından anlamlı fark oluşmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 4.4). Kronik met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı 5.periyot hariç 6. periyot sonuna kadar penisilin grubuyla karşılaştırıldığında penisilin gruplarının diken dalga sayısı istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0.05$). 8.periyotta kronik met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı akut met 100 mg/kg ve akut met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (Sırasıyla $P= 0,004$ ve $0,005$). 9.periyotta kronik met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı akut met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır. ($P= 0,050$). Kronik met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı 10. Periyottan (55-60.dk) itibaren diğer gruplarla karşılaştırıldığında 24. Periyot (115-120.dk) sonuna kadar anlamlı fark oluşmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 4.4). Akut met 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı 10.periyota kadar penisilin grubuyla karşılaştırıldığında (5.periyot hariç) penisilin gruplarının diken dalga sayısı istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0.05$). Akut met 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı 6. ve 7. periyotlarda kronik met 100 mg/kg grubunun diken dalga sayısından, 8. ve 9. periyotlarda kronik met 200 mg/kg grubunun diken dalga sayısından istatistiksel olarak daha az bulunmuştur ($p<0.05$). Akut met 100 mg/kg ve diğer gruplar karşılaştırıldığında kronik met 100 mg/kg, kronik met 200 mg/kg ve akut met 200 mg/kg grupları arasında 10. Periyottan (45-50 dk) itibaren 24. Periyot (115-120.dk) sonuna kadar diken dalga sayısı bakımından anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$) (Şekil 4.4).

Akut met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı 9.periyota kadar penisilin grubuyla karşılaştırıldığında (5.periyot hariç) penisilin gruplarının diken dalga sayısı istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0.05$). Akut met 200 mg/kg grubunun diken dalga sayısı 6. ve 7. Periyotlarda kronik met 100 mg/kg grubunun diken dalga sayısından, 8. periyotta kronik met 200 mg/kg grubunun diken dalga sayısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az bulunmuştur ($p<0.05$). Akut met 200 mg/kg ve diğer gruplar karşılaştırıldığında kronik met 100 mg/kg, kronik met 200 mg/kg ve akut met 100 mg/kg grupları arasında 10. Periyottan (45-50 dk) itibaren 24. Periyot (115-120.dk) sonuna kadar diken dalga sayısı bakımından anlamlı fark oluşmamıştır ($p >0,05$) (Şekil 4.4).



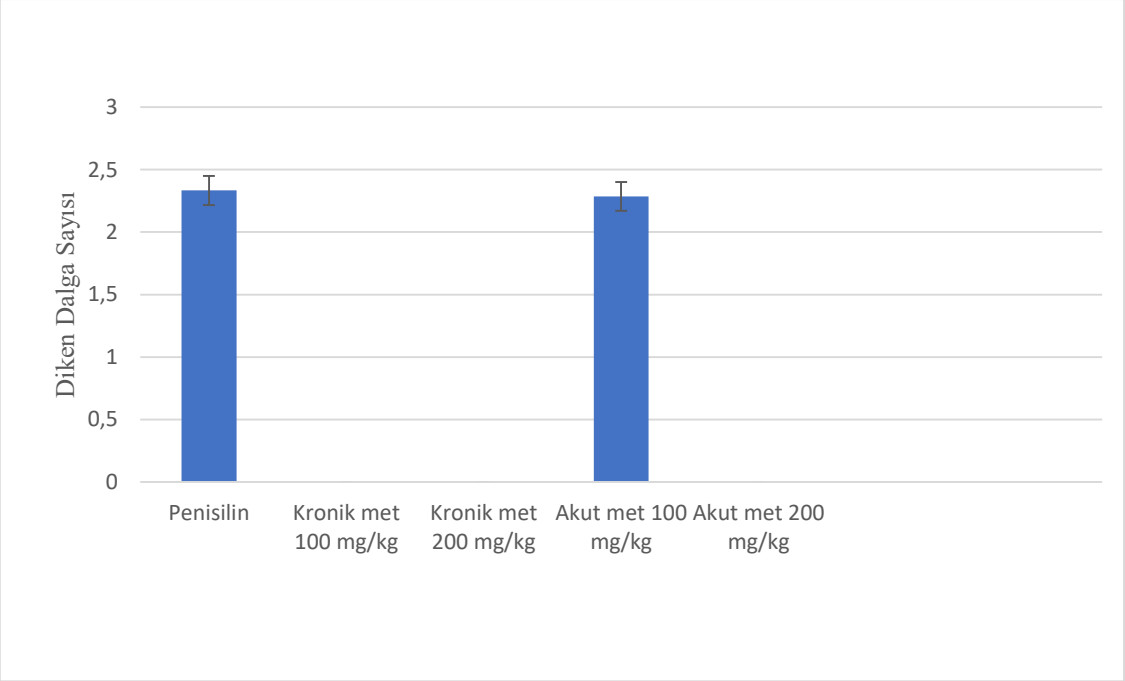
Şekil 4.4. Penisilin grubu ile akut ve kronik gruplar arasındaki epileptiform aktivite diken dalga sayısı

4.3.2. Metforminin 1. Periyotta (0-5.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

Metforminin 1. Periyotta (0-5.dk) kronik met 100, kronik met 200, akut met 100 ve akut met 200 mg/kg gruplarında epileptiform aktivite diken dalga sayısı, penisilin grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p >0,05) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.5).

Tablo 4. 2. Metforminin 1. Periyotta ortalama diken dalga sayısı üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	2.3±2.4
Kronik met 100 mg/kg	0±0
Kronik met 200 mg/kg	0±0
Akut met 100 mg/kg	2.3±2.3
Akut met 200 mg/kg	0±0



Şekil 4. 5. Metforminin 1.periyotta zamana bağlı diken dalga sayısı üzerine etkileri

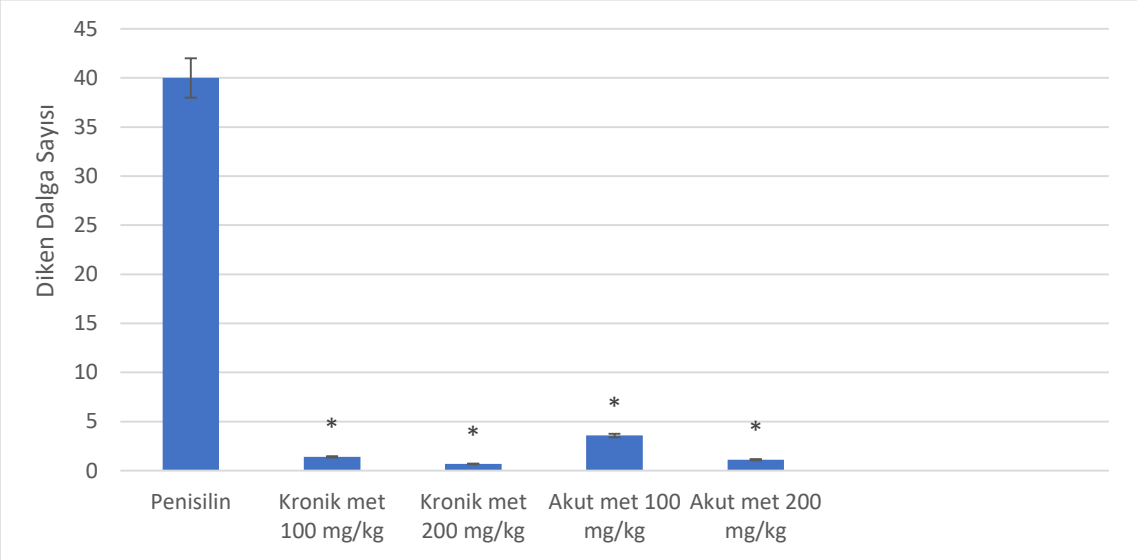
4.3.3. Metforminin 2. periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

2. Periyotta penisilin grubunda diken dalga sayısı kronik met 100, kronik met 200, akut met 100, akut met 200 mg/kg grubundan anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla (0,000; 0,000; 0,000; 0,000). Epileptiform aktivite penisilin grubunda diğer gruplara göre daha önce başlamıştır (Tablo 4.3 ve Şekil 4.6).

Tablo 4.3. Penisilin uygulanan gruplarla, Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 2. Periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	40±25
Kronik met 100 mg/kg	1.4±0.5*
Kronik met 200 mg/kg	0.7±0.7*
Akut met 100 mg/kg	3.6±1.8*
Akut met 200 mg/kg	1.1±0.8*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır) (P<0.05).



Şekil 4.6. Akut ve Kronik metformin uygulamasının 2. Periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

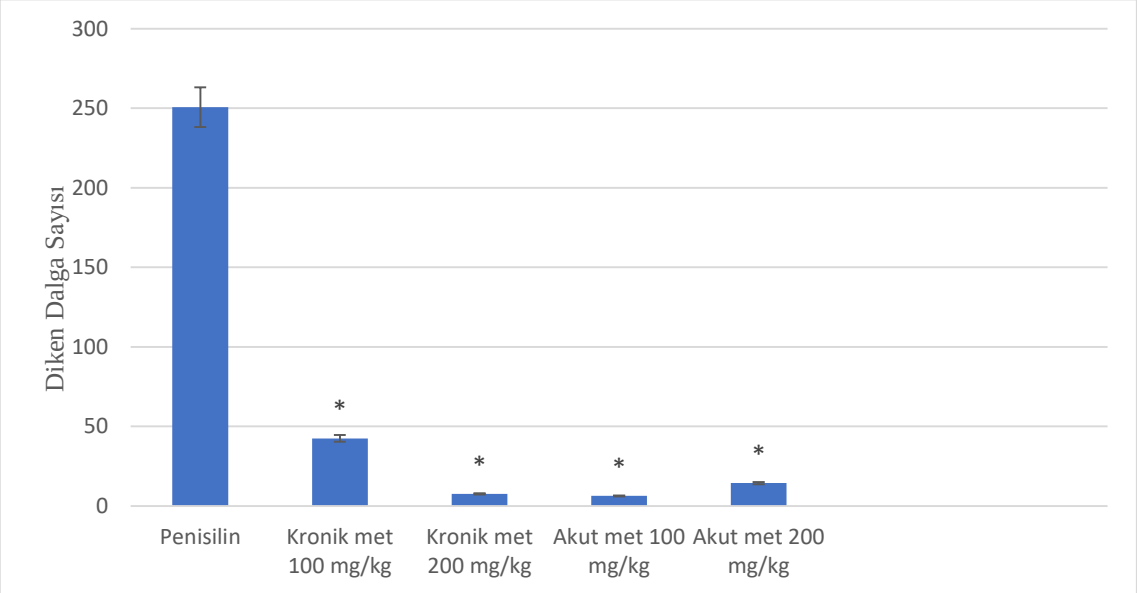
4.3.4. Metforminin 3. periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

3.Periyotta penisilin grubunda diken dalga sayısı kronik met 100, kronik met 200, akut met 100, akut met 200 mg/kg grubundan anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla 0,000; 0,000; 0,000; 0,000) (Tablo 4.4, Şekil 4.7).

Tablo 4.4. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 3. Periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	251.0±126.2
Kronik met 100 mg/kg	42.4±15.3*
Kronik met 200 mg/kg	7.5±6.7*
Akut met 100 mg/kg	6.3±4.4*
Akut met 200 mg/kg	14.3±9.3*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05)



Şekil 4.7. Akut ve kronik metformin uygulamasının 3. Periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

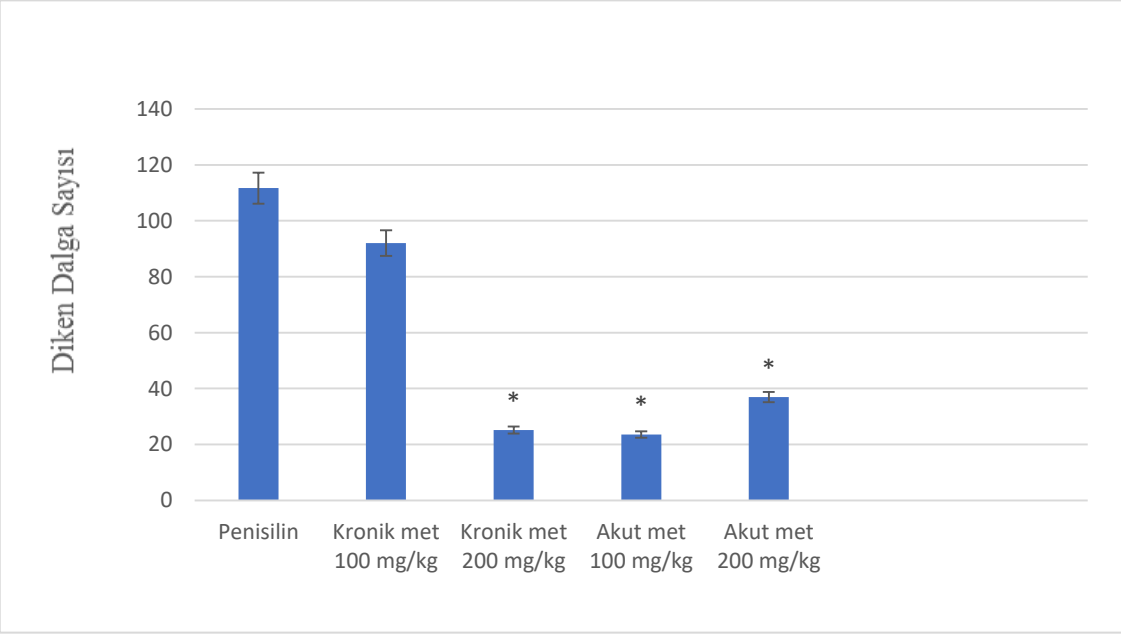
4.3.5. Metforminin 4. periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

4.Periyotta penisilin grubunda diken dalga sayısı kronik met 200, akut met 100, akut met 200 mg/kg grubundan anlamlı olarak fazladır (Sırasıyla p=0,026, p= 0,049 ve p=0,036) (Tablo 4.5, Şekil 4.8).

Tablo 4.5. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 4. Periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	112.0±105.7
Kronik met 100 mg/kg	92±33.0
Kronik met 200 mg/kg	25.2±14.0*
Akut met 100 mg/kg	23.6±9.1*
Akut met 200 mg/kg	37±16.2*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



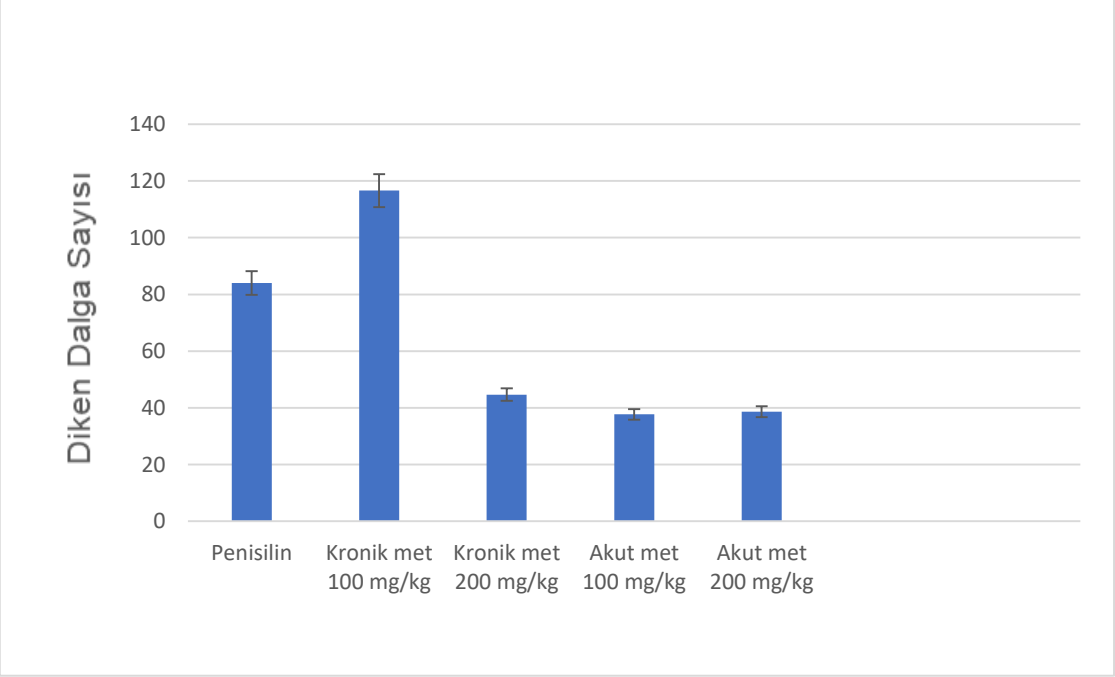
Şekil 4.8. Akut ve kronik metformin uygulamasının 4. Periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

4.3.6. Metforminin 5. periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

5.Periyotta Penisilin grubunun diken dalga sayısı ortalamaları kronik met 200, akut met 100 ve akut met 200 mg/kg gruplarından fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (P>0.05) (Tablo 4.6, Şekil 4.9).

Tablo 4.6. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 5. Periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	84±55
Kronik met 100 mg/kg	117±38
Kronik met 200 mg/kg	45.0±21.4
Akut met 100 mg/kg	37.8±17.0
Akut met 200 mg/kg	39±20.0



Şekil 4.9. Akut ve kronik metformin uygulamasının 5. Periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

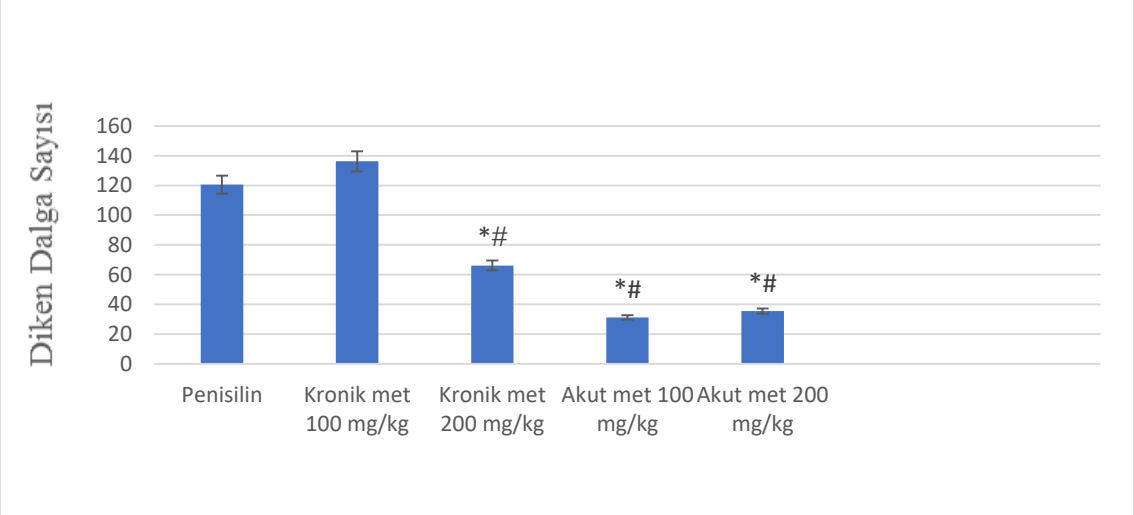
4.3.7. Metforminin 6. periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

6.Periyotta penisilin grubunda diken dalga sayısı kronik met 200, akut met 100, akut met 200 mg/kg grubundan anlamlı olarak fazladır. P değerleri sırasıyla (0,026; 0,049; 0,036). Kronik met 100 grubunda diken dalga sayısı akut met 100, akut 200 grubundan anlamlı olarak fazladır (Sırasıyla p=0,004 ve p=0,004) (Tablo 4.7, Şekil 4.10).

Tablo 4.7. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 6. Periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	Ortalama±SE
Penisilin	121.0±36.0
Kronik met 100 mg/kg	136.2±36.8
Kronik met 200 mg/kg	66.2±28.1*#
Akut met 100 mg/kg	31.1±16.4*#
Akut met 200 mg/kg	35.4±21.2*#

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # İşaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).



Şekil 4.10. Akut ve kronik metformin uygulamasının 6. Periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # İşaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05).

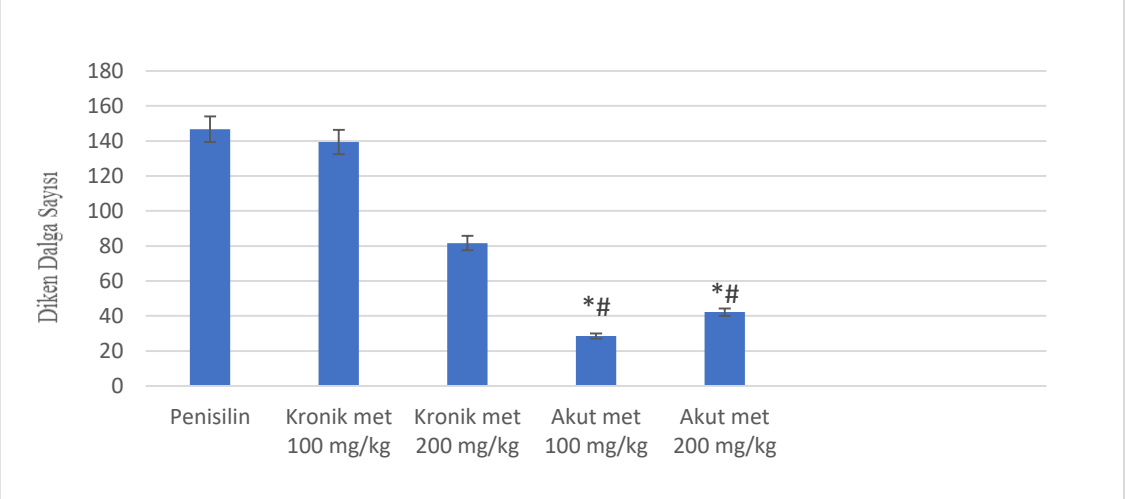
4.3.8. Metforminin 7. periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

7.Periyotta Penisilin grubunda diken dalga sayısı akut met 100 ve akut met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (Sırasıyla p=0,003ve p=0,007). Kronik met 100 grubunda diken dalga sayısı akut met 100 ve akut met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (Sırasıyla p=0,001 ve p=0,003) (Tablo 4.8, Şekil 4.11).

Tablo 4.8. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 7. Periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	146.7±42.0
Kronik met 100 mg/kg	139.4±25.8
Kronik met 200 mg/kg	81.7±22.1
Akut met 100 mg/kg	28.6±17.5*#
Akut met 200 mg/kg	42.2±22.0*#

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05).



Şekil 4.11. Akut ve kronik metformin uygulamasının 7. Periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05).

4.3.9. Metforminin 8. periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga sayısı akut met 100 ve akut met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (Sırasıyla p=0,003 ve p=0,026).

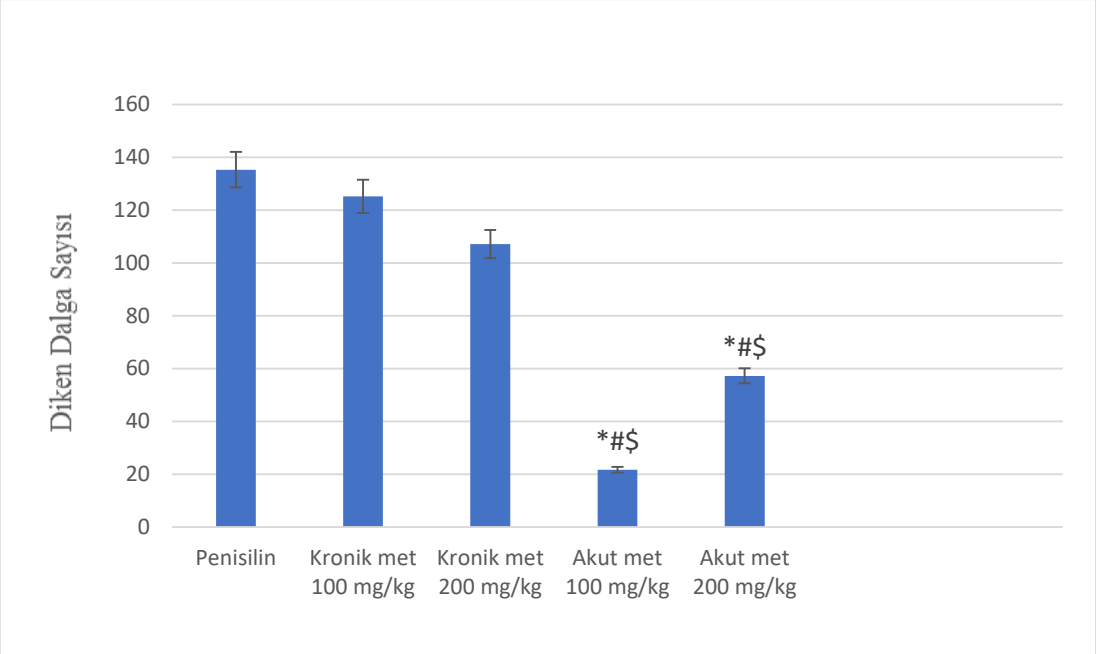
Kronik met 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı akut met 100 mg/kg ve akut met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (Sırasıyla p=0,001ve p=0,021).

Kronik met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı akut met 100 mg/kg ve akut met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (Sırasıyla p=0,004 ve p=0,005) (Tablo 4.9, Şekil 4.12).

Tablo 4.9. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 8. Periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama ± SE**
Penisilin	135.3±46.4
Kronik met 100 mg/kg	125.2±26.1
Kronik met 200 mg/kg	107.2±17.0
Akut met 100 mg/kg	21.7±17.0*#$
Akut met 200 mg/kg	57.2±19.5*#$

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05; $ ile işaretli ortalama değerler kronik met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05).



Şekil 4.12. Akut ve kronik metformin uygulamasının 8. Periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0.05$; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0,05$; $ ile işaretli ortalama değerler kronik met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0,05$).

4.3.10. Metforminin 9. periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga sayısı akut met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (P=0,030).

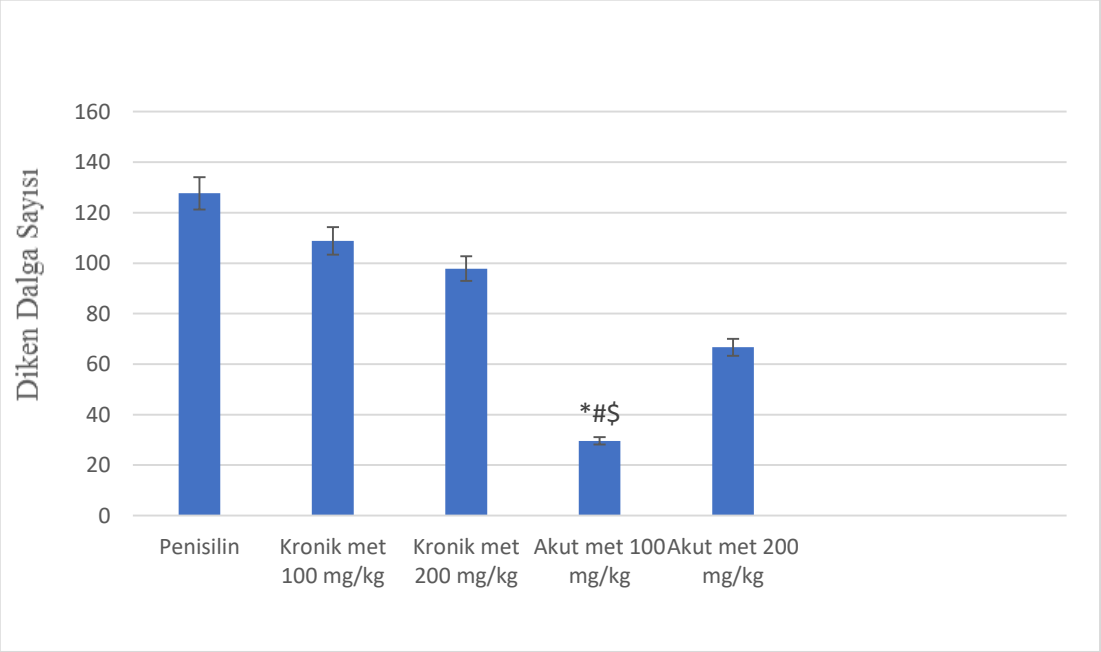
Kronik met 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı akut met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (P=0,038).

Kronik met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı akut met 100 mg/kg göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır (P=0,050) (Tablo 4.10, Şekil 4.13).

Tablo 4.10. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 9. Periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	127. 7±63.2
Kronik met 100 mg/kg	108.8±33.5
Kronik met 200 mg/kg	97.8±16.4
Akut met 100 mg/kg	29.6±18.2*#
Akut met 200 mg/kg	66.7±25.8*#

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05 # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05; $ ile işaretli ortalama değerler kronik met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05).



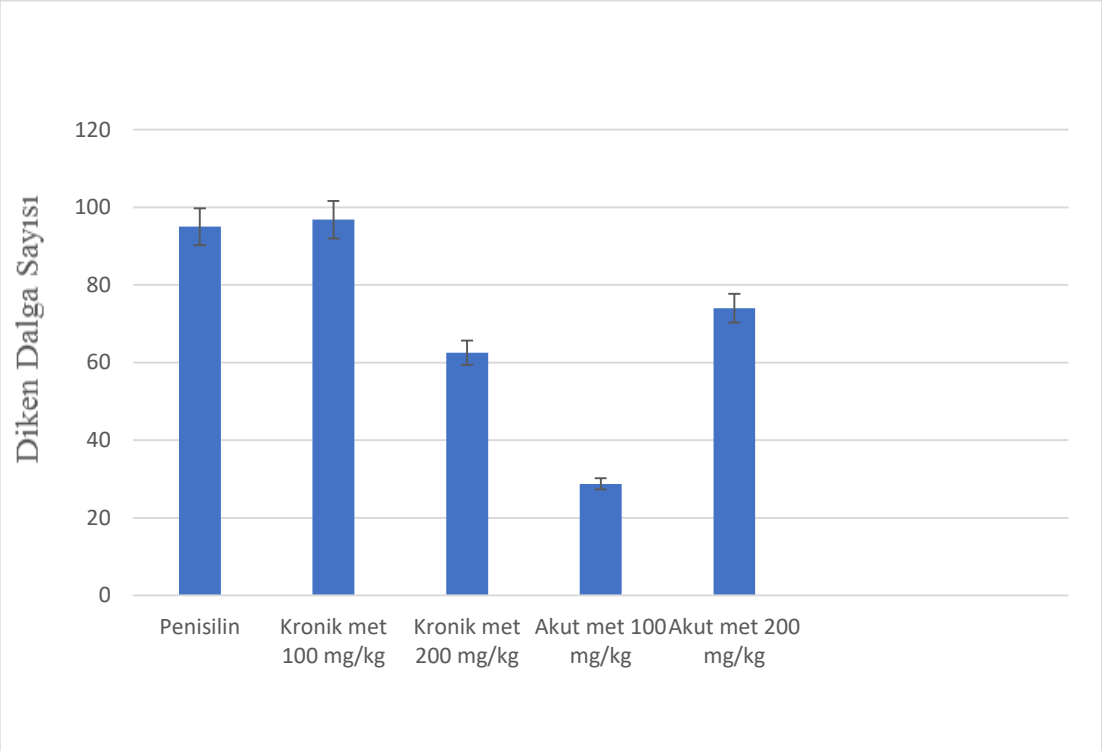
Şekil 4.13. Akut ve kronik metformin uygulamasının 9. Periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05 # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05; $ ile işaretli ortalama değerler kronik met 200 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,05).

4.3.11. Metforminin 10. periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

10. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.11. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 10. Periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	95±36.9
Kronik met 100 mg/kg	96.8±33.7
Kronik met 200 mg/kg	62.5±18.1
Akut met 100 mg/kg	28.7±18.9
Akut met 200 mg/kg	74±26.5



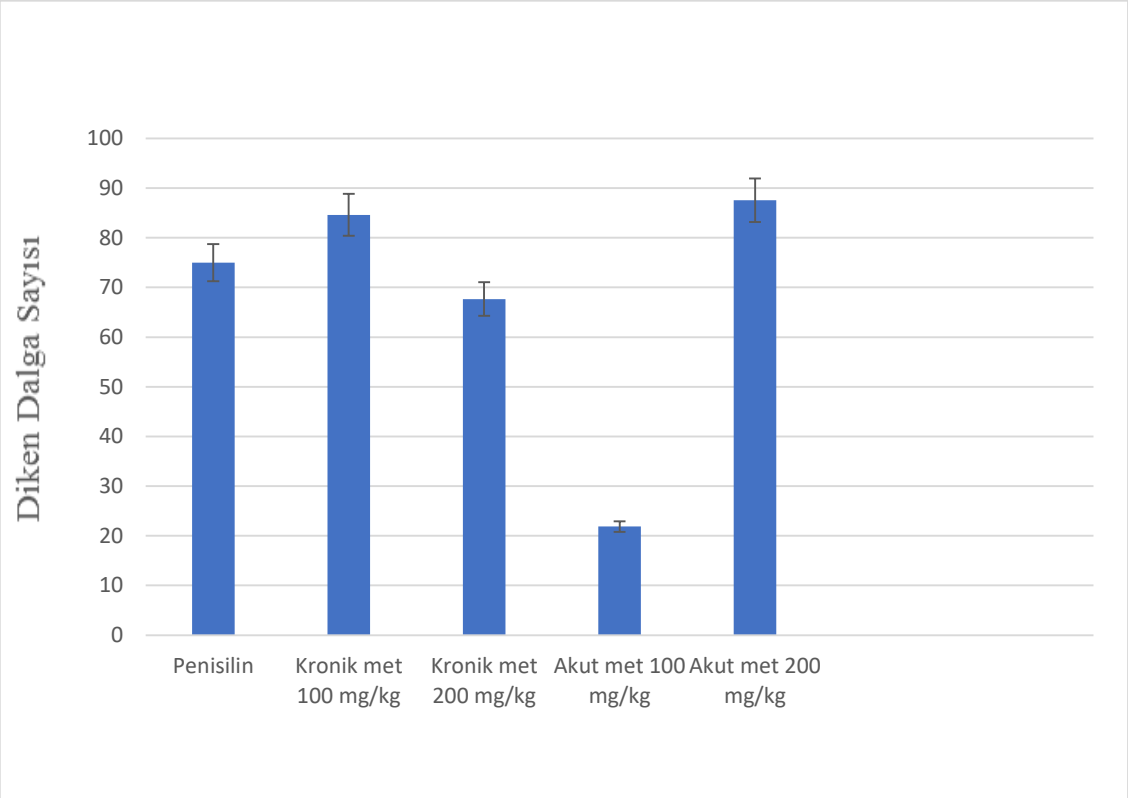
Şekil 4.14. Akut ve kronik metformin uygulamasının 10. Periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.12. Metforminin 11. periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

11. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.12. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 11. Periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	75±26.0
Kronik met 100 mg/kg	84.6±30.3
Kronik met 200 mg/kg	67.7±32.4
Akut met 100 mg/kg	21.9±6.5
Akut met 200 mg/kg	87.6±36.4



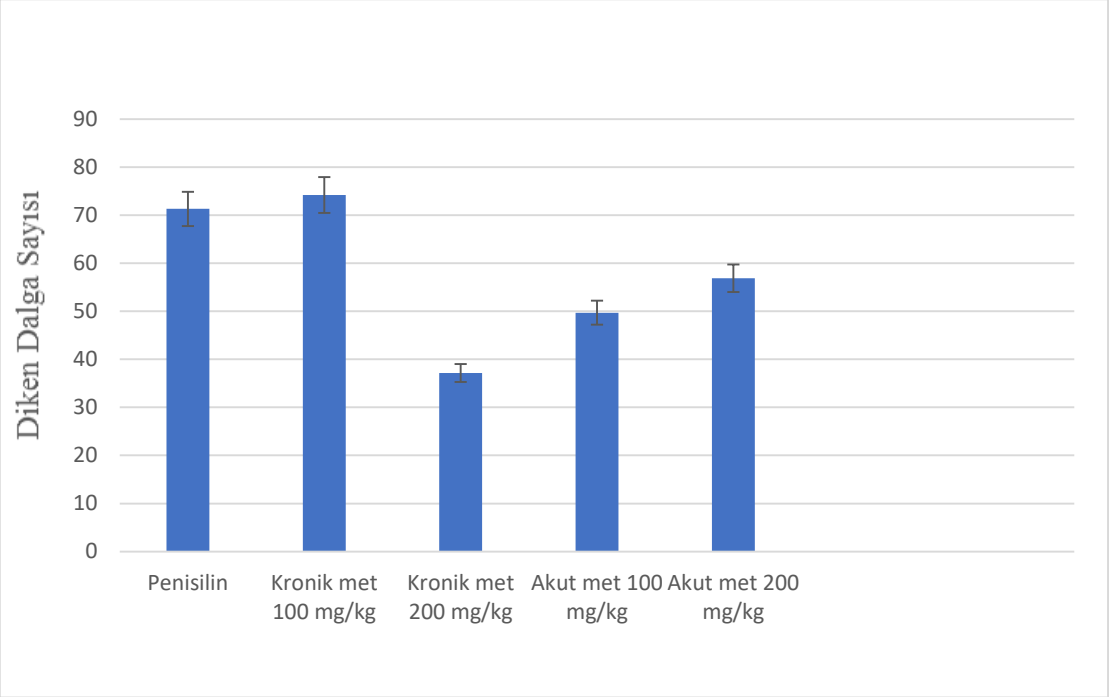
Şekil 4.15. Akut ve kronik metformin uygulamasının 11. Periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi

4.3.13. Metforminin 12. periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

12. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.13. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 12. Periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	71.3±26.7
Kronik met 100 mg/kg	74.2±30.5
Kronik met 200 mg/kg	37.2±15.4
Akut met 100 mg/kg	49.7±29.4
Akut met 200 mg/kg	56.9±25.1



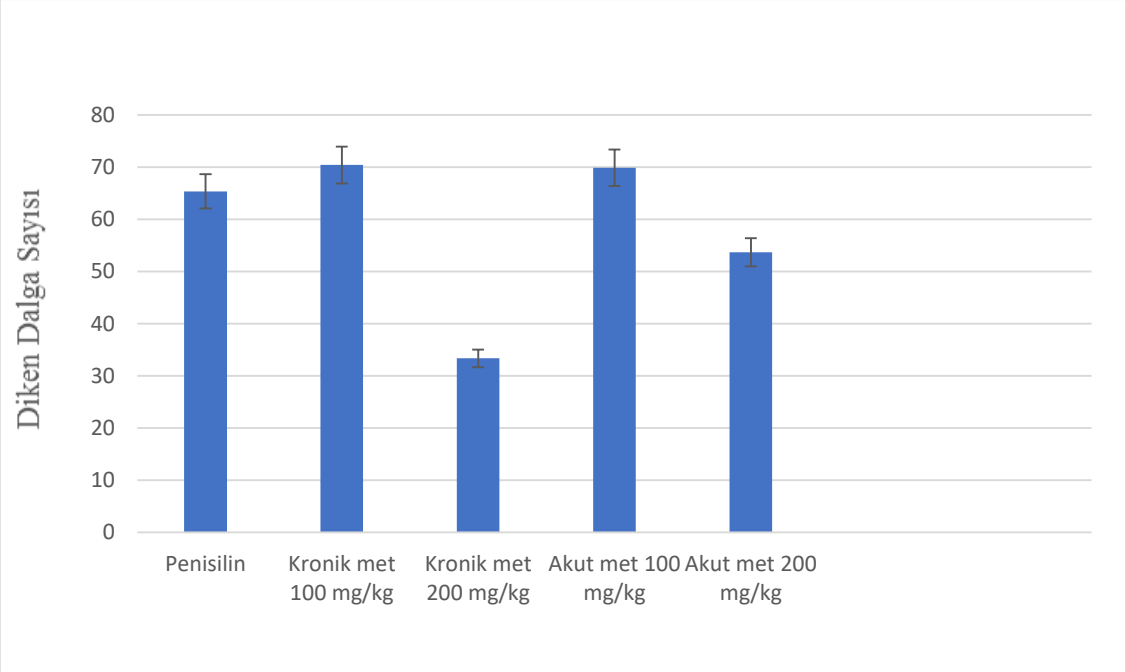
Şekil 4.16. Akut ve kronik metformin uygulamasının 12. Periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.14. Metforminin 13. periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

13. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.14. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 13. Periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	65.3±24.2
Kronik met 100 mg/kg	70.4±29.9
Kronik met 200 mg/kg	33.3±15.6
Akut met 100 mg/kg	69.8±49.3
Akut met 200 mg/kg	53.7±24.24.9



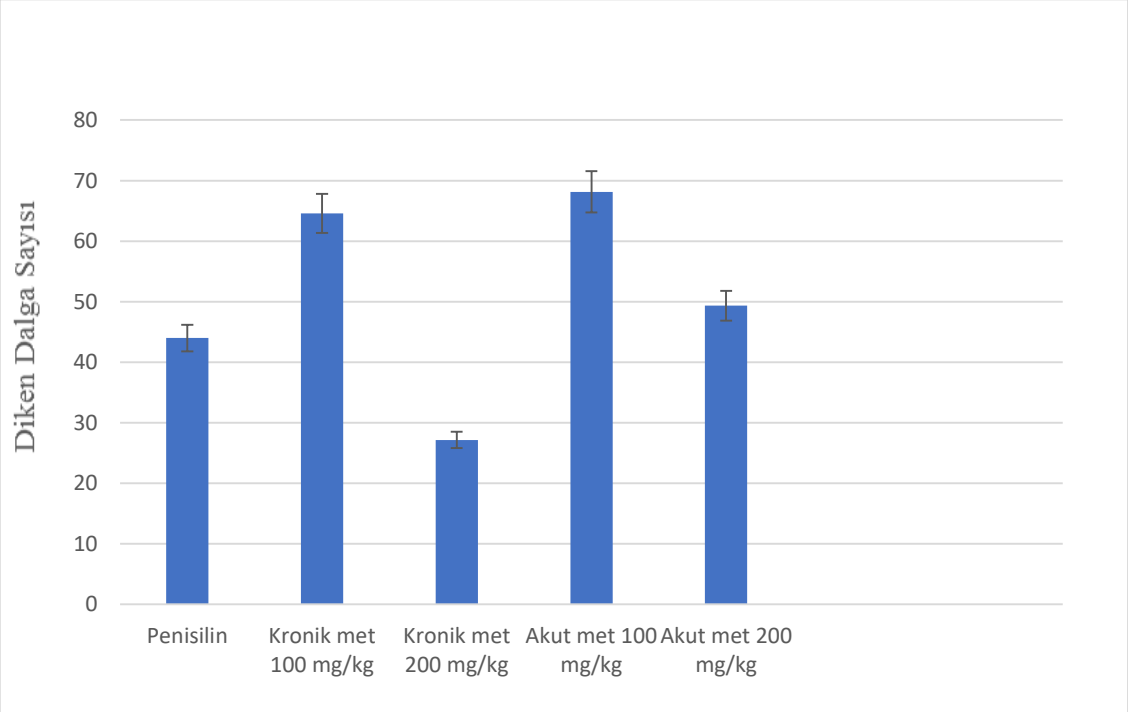
Şekil 4.17. Akut ve kronik metformin uygulamasının 13. Periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.15. Metforminin 14. Periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

14. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.15. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 14. Periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	44±23.1
Kronik met 100 mg/kg	64.6±28.5
Kronik met 200 mg/kg	27.2±13.8
Akut met 100 mg/kg	68.1±48.1
Akut met 200 mg/kg	49.3±22.7



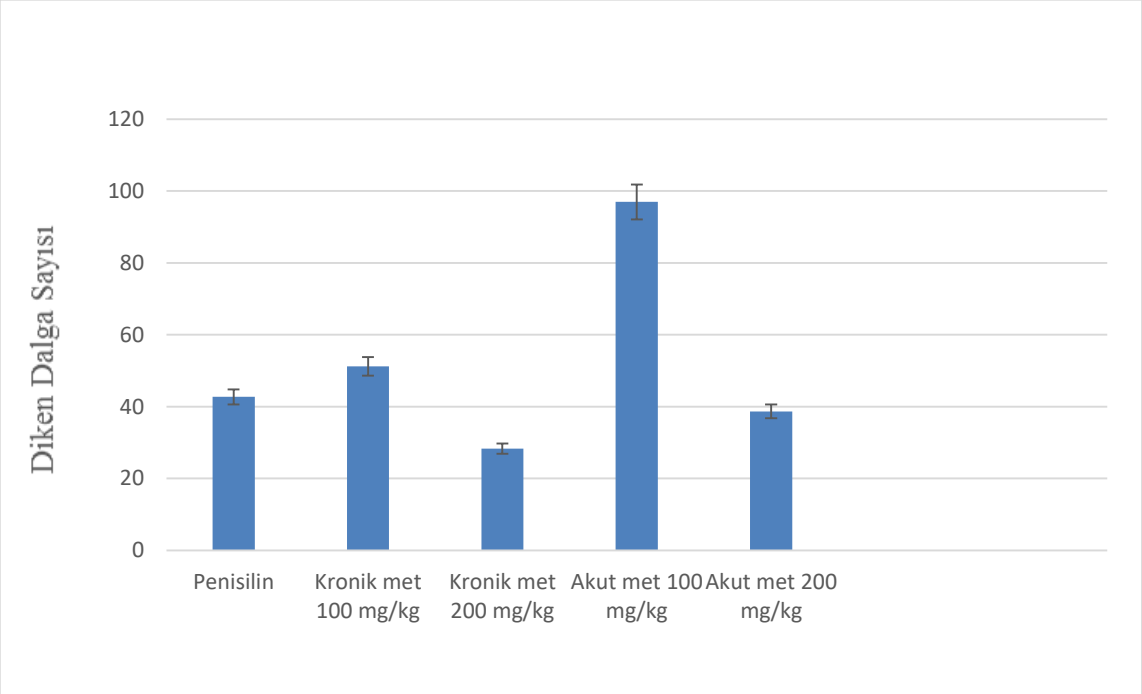
Şekil 4.18. Akut ve kronik metformin uygulamasının 14. Periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri sütun grafikte gösterilmiştir.

4.3.16. Metforminin 15. periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

15. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.16. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 15. Periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	42.7±22.7
Kronik met 100 mg/kg	51.2±27.4
Kronik met 200 mg/kg	28.3±15.01
Akut met 100 mg/kg	97±74.7
Akut met 200 mg/kg	38.7±22.1



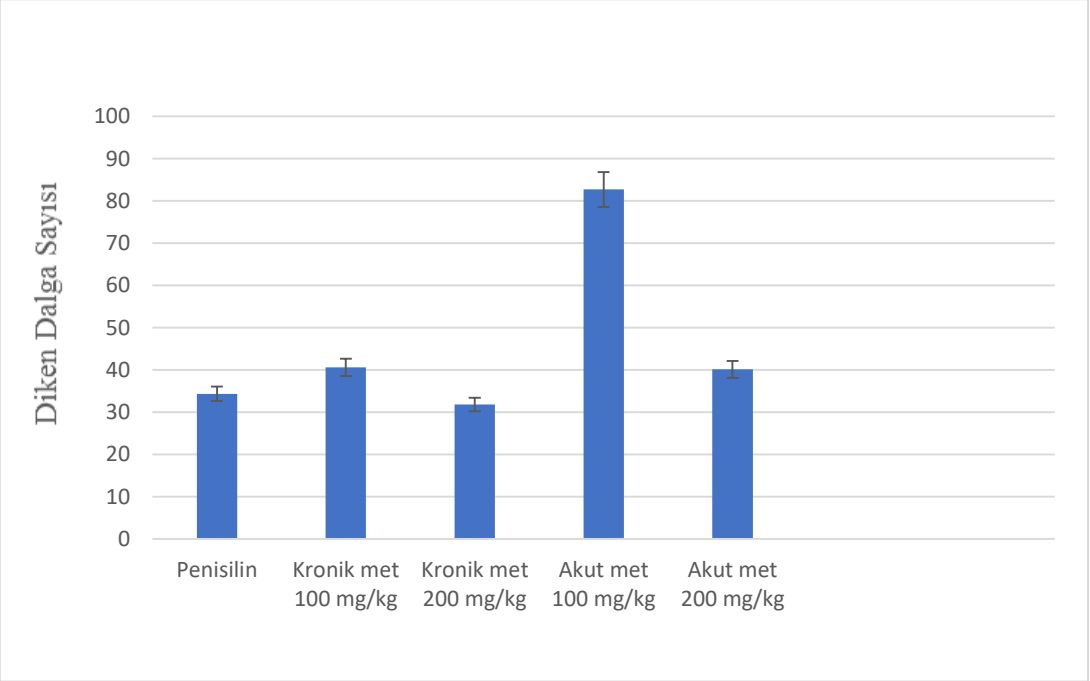
Şekil 4.19. Akut ve kronik metformin uygulamasının 15. Periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.17. Metforminin 16. periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

16. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.17. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 16. Periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	34.3±20.4
Kronik met 100 mg/kg	40.6±27.3
Kronik met 200 mg/kg	31.8±17.05
Akut met 100 mg/kg	82.7±69.8
Akut met 200 mg/kg	40.1±21.7



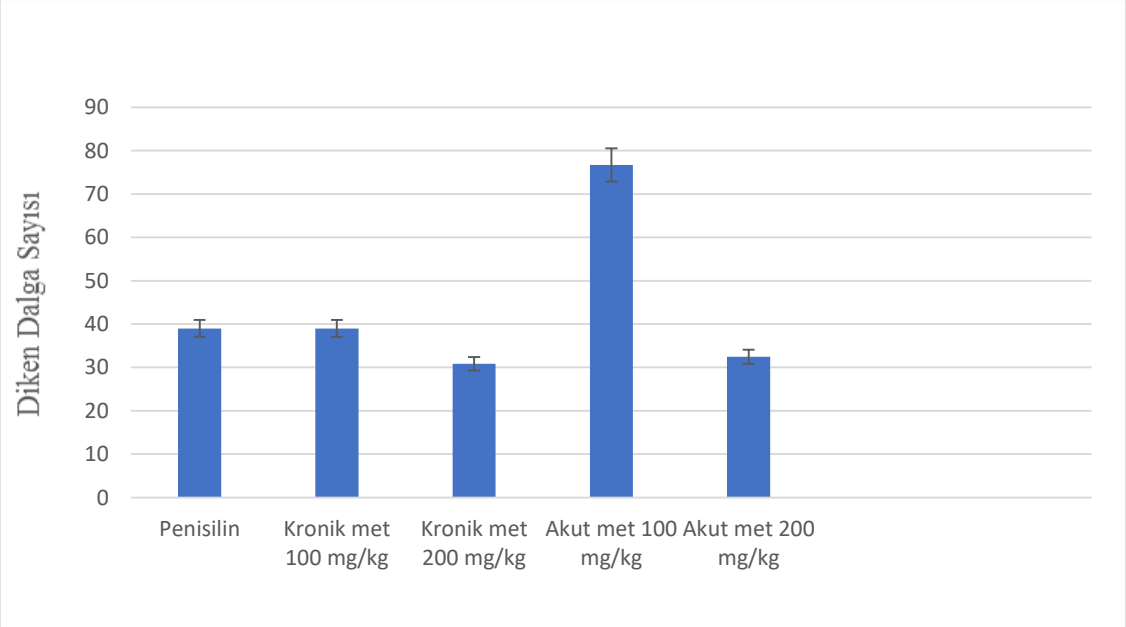
Şekil 4.20. Akut ve kronik metformin uygulamasının 16. Periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.18. Metforminin 17. periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

17. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.18. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 17. Periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	39±24
Kronik met 100 mg/kg	39±25
Kronik met 200 mg/kg	30.8±17.2
Akut met 100 mg/kg	76.7±65.8
Akut met 200 mg/kg	32.4±20.3



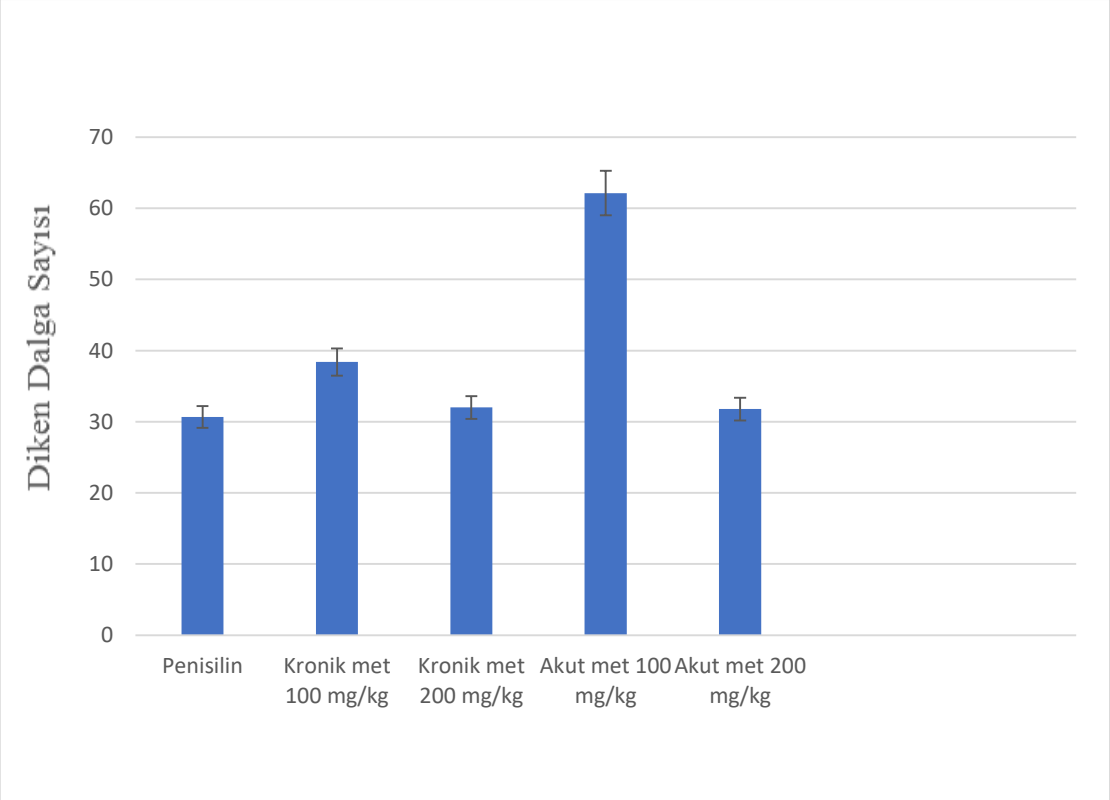
Şekil 4.21. Akut ve kronik metformin uygulamasının 17. Periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.19. Metforminin 18. periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

18. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.19. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 18. Periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	30.7±23.7
Kronik met 100 mg/kg	38.4±27.1
Kronik met 200 mg/kg	32±18.0
Akut met 100 mg/kg	62.1±56.0
Akut met 200 mg/kg	31.8±17.5



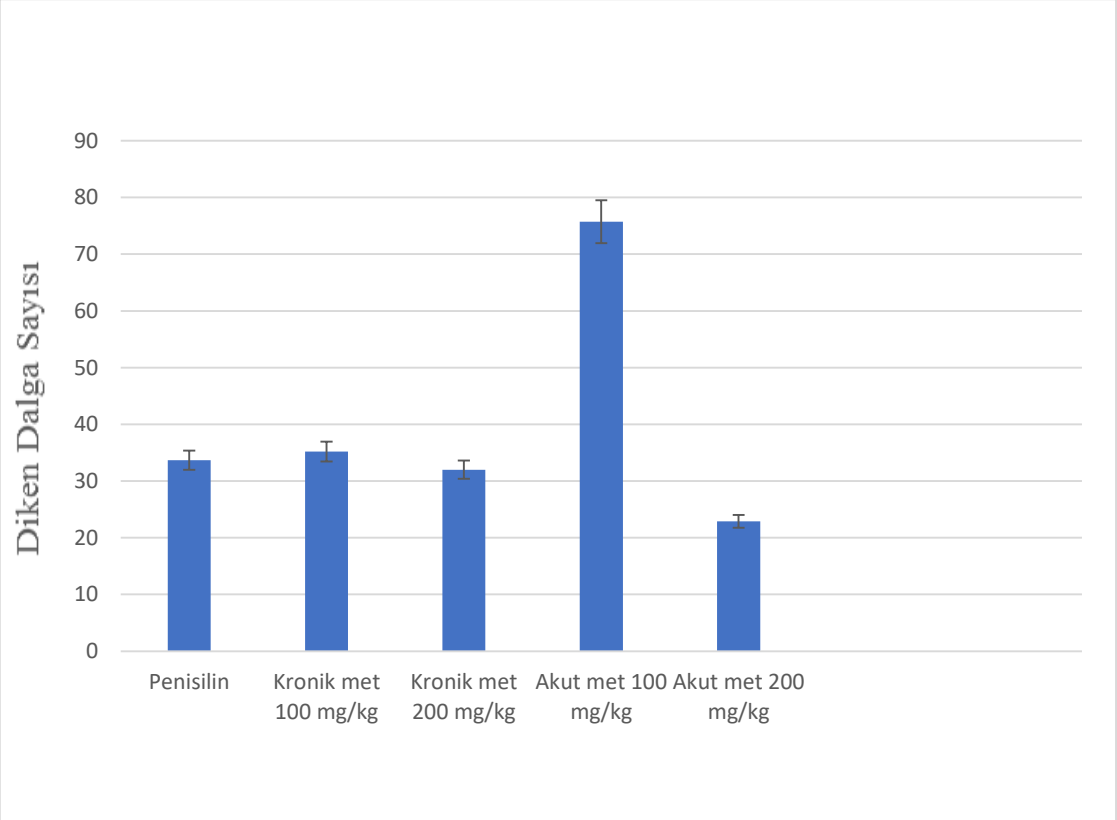
Şekil 4.22. Akut ve kronik metformin uygulamasının 18. Periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.20. Metforminin 19. periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

19. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.20. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 19. Periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	Ortalama±SE
Penisilin	33.7±25.7
Kronik met 100 mg/kg	35.2±25.2
Kronik met 200 mg/kg	32±18.3
Akut met 100 mg/kg	75.7±55.0
Akut met 200 mg/kg	22.9±15.0



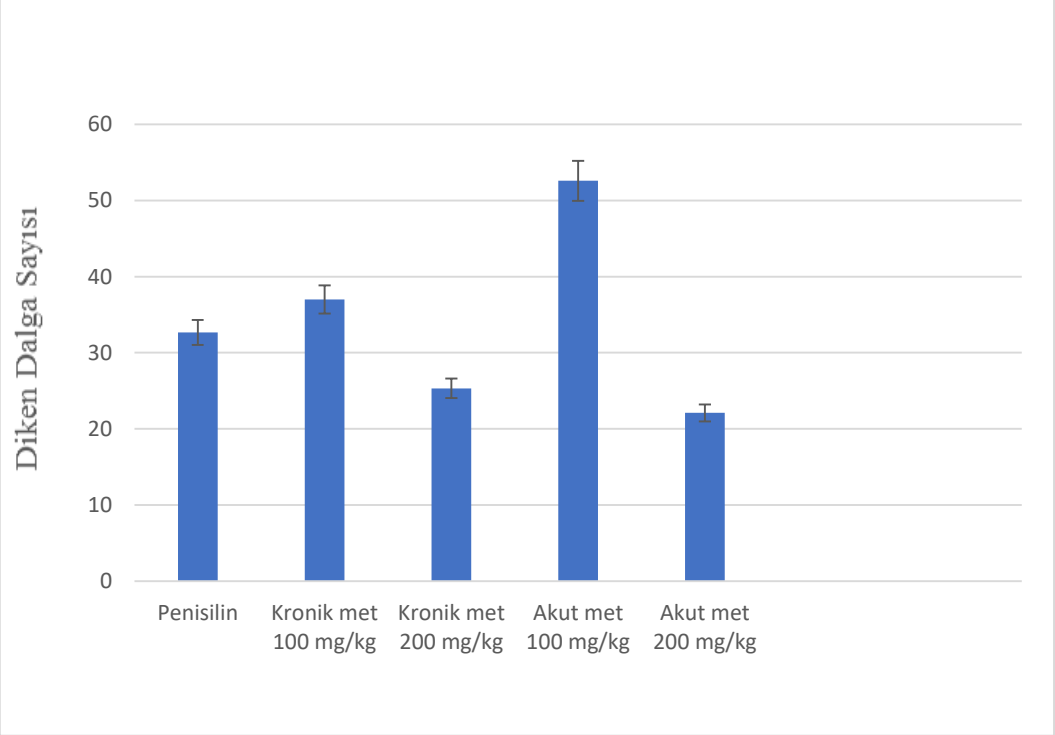
Şekil 4.23. Akut ve kronik metformin uygulamasının 19. Periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.21. Metforminin 20. periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

20. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.21. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 20. Periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	32.7±23.4
Kronik met 100 mg/kg	37±26.7
Kronik met 200 mg/kg	25.3±13.3
Akut met 100 mg/kg	52.6±42.3
Akut met 200 mg/kg	22.1±16.9



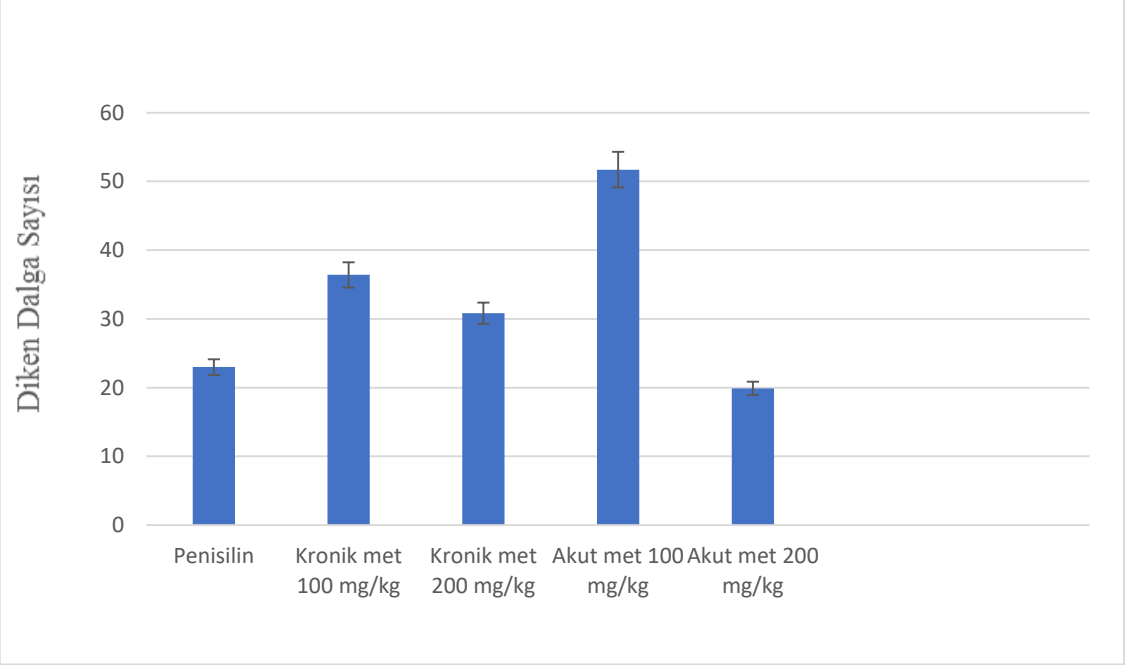
Şekil 4.24. Akut ve kronik metformin uygulamasının 20. Periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.22. Metforminin 21. periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

21. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.22. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 21. Periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	23±19.6
Kronik met 100 mg/kg	36.4±25.2
Kronik met 200 mg/kg	30.8±16.4
Akut met 100 mg/kg	51.7±40.3
Akut met 200 mg/kg	19.9±15.09



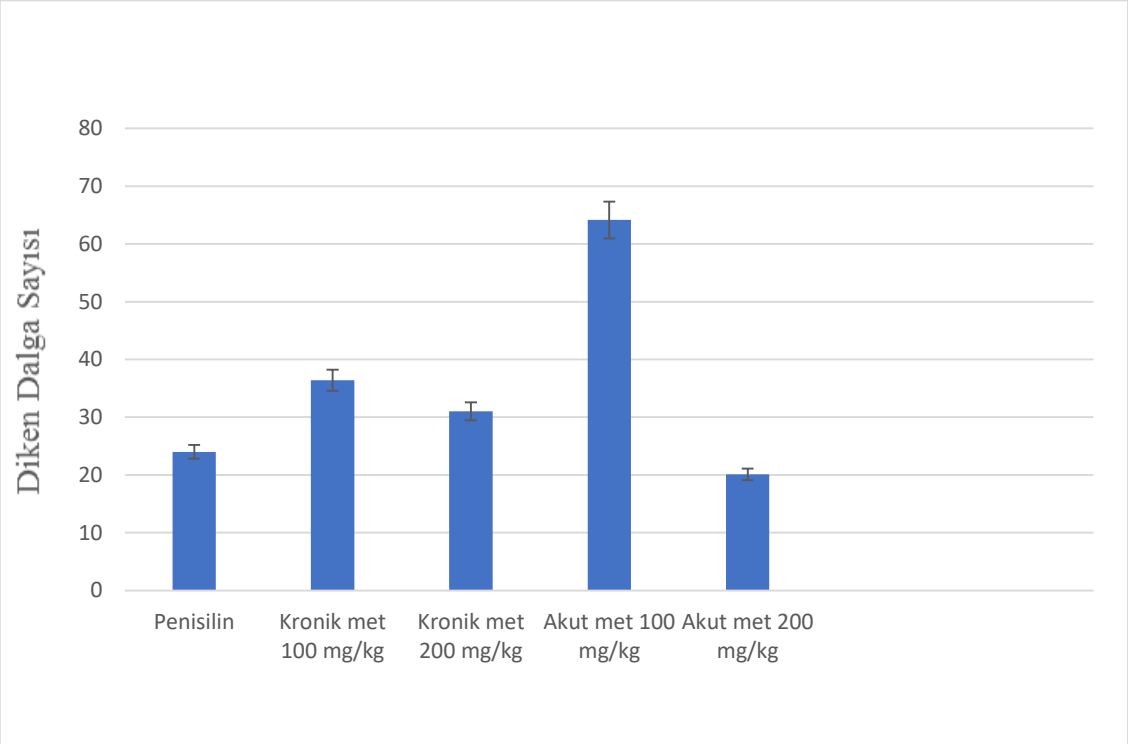
Şekil 4.25. Akut ve kronik metformin uygulamasının 21. Periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.23. Metforminin 22. periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

22. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.23. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 22. Periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	24±22.5
Kronik met 100 mg/kg	36.4±24.9
Kronik met 200 mg/kg	31±17.0
Akut met 100 mg/kg	64.1±42.4
Akut met 200 mg/kg	20.1±16.1



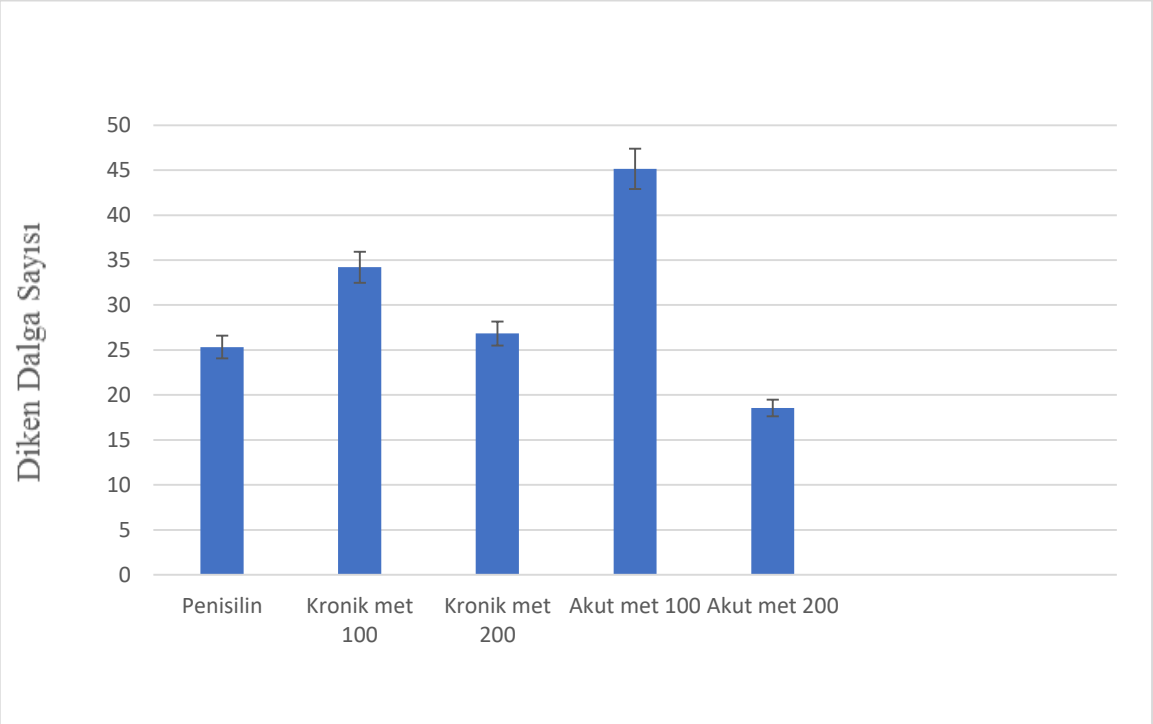
Şekil 4.26. Akut ve kronik metformin uygulamasının 22. Periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.24. Metforminin 23. Periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

23. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.24. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 23. Periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	25.3±20.9
Kronik met 100 mg/kg	34.2±22.2
Kronik met 200 mg/kg	26.8±14.2
Akut met 100 mg/kg	45.1±34.4
Akut met 200 mg/kg	18.6±15.4



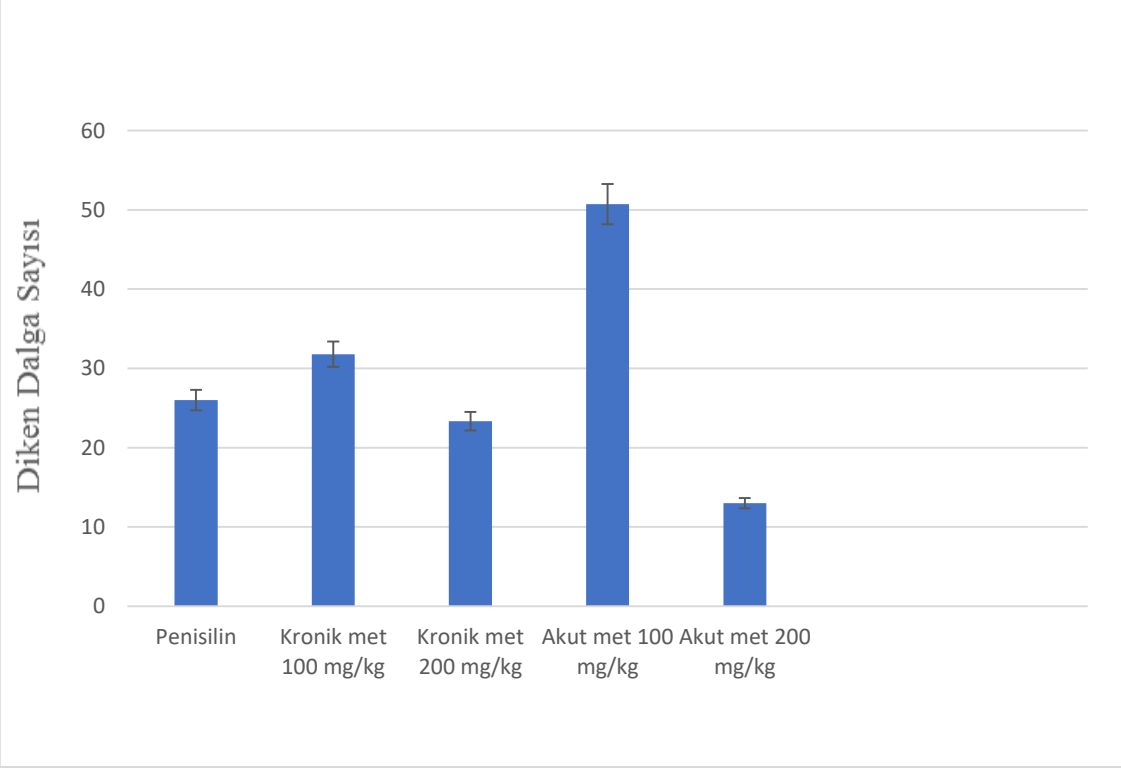
Şekil 4.27. Akut ve kronik metformin uygulamasının 23. Periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.3.25. Metforminin 24. periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkisi

24. Periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4. 25. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 24. Periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	26±21.1
Kronik met 100 mg/kg	31.8±20.9
Kronik met 200 mg/kg	23.3 ±12.1
Akut met 100 mg/kg	50.7±37.4
Akut met 200 mg/kg	13±10.7

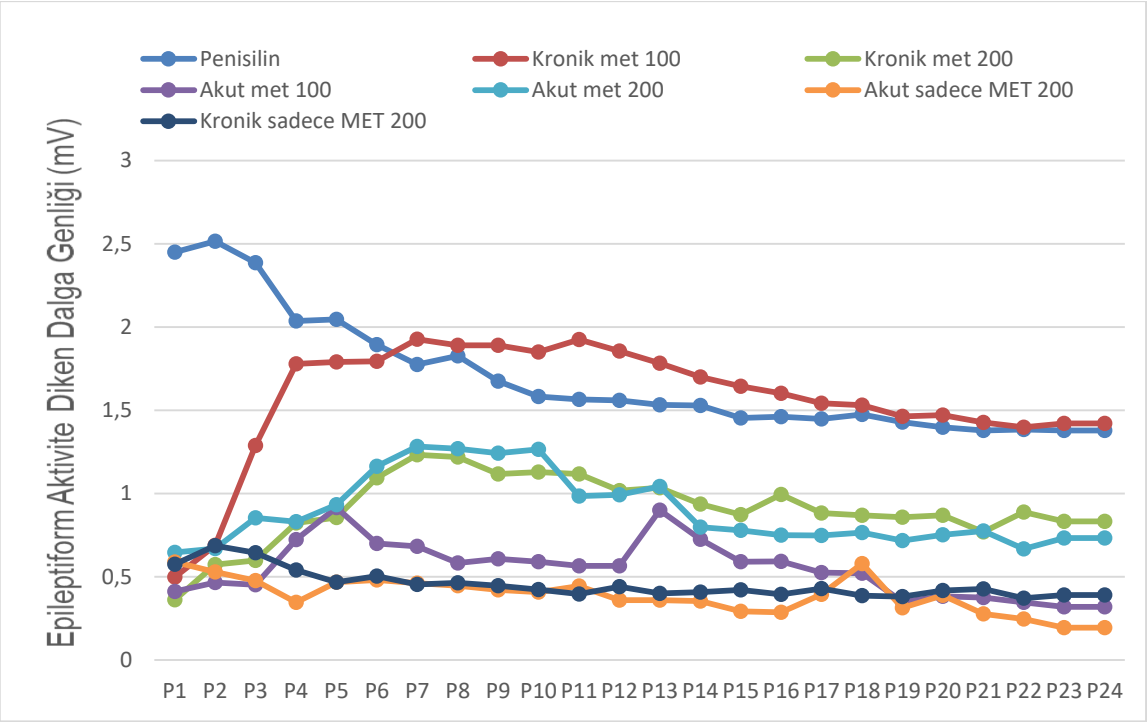


Şekil 4.28. Akut ve kronik metformin uygulamasının 24. Periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga sayısı üzerine etkilerinin gösterimi.

4.4. Metforminin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi

Metforminin epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi Penisilin gruplarıyla ve kendi içinde kronik met 100, kronik met 200, akut met 100, akut met 200 mg/kg grupları arasında karşılaştırılmıştır. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Akut sadece met 200 grubu ve Kronik sadece met 200 grubunda nöbet oluşturulmadığı için karşılaştırma yapılmamıştır.

1. ve 2. Periyotlarda (0-5.dk ve 6-10.dk) Penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 100, kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplarından anlamlı olarak fazladır (Sırasıyla p=0,000; p=0,000; p=0,000; p=0,000). 3-7. Periyotlarda penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplarından anlamlı olarak fazladır (P<0,05). 5-7. Periyotlar arasında kronik met 100 grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200, akut met 100, akut met 200 grubundan anlamlı olarak fazladır (P<0,05). 8. Periyotta penisilin grubunda diken dalga genliği, akut met 100 grubunun genliğine göre anlamlı olarak daha fazladır (P=0.026). Kronik met 100 grubunda diken dalga genliği, akut met 100 grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır (P=0.004). Akut met 100 grubunda diken dalga genliği, kronik met 100 grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır (p=0.006). 9. Periyotta penisilin grubundaki diken dalga genliği, akut met 100 grubundaki diken dalga genliğinden daha yüksektir (P=0.017). Kronik Met 100 grubunda diken dalga genliği akut met 100 grubunda diken dalga genliği daha fazladır (P=0,025). Penisilin grubunda diken dalga genliği, akut met 100 grubundaki diken dalga genliğinden daha yüksektir (P=0.042). Kronik met 100 grubundaki diken dalga genliği, akut met 100 grubundaki diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,005). 11. Periyotta kronik met 100 grubundaki diken dalga genliği Akut met 100 grubundaki diken dalga genliğinden daha fazladır (p=0,025). 12. Periyotta kronik met 100 grubunda diken dalga genliği akut met 100 grubundan ve akut met 200 grubundan diken dalga genliği daha fazladır (p=0,008; 0.048). 13. Periyotta kronik met 100 grubunda diken dalga genliği akut met 100 grubundan diken dalga genliği daha fazladır (p=0,008). 15. Periyotta kronik met 100 grubunda diken dalga genliği akut met 100 grubundan ve akut met 200 grubundan daha fazladır (p=0,042;0,047). 16. ve 23. Periyotlar arasında kronik met 100 grubunda diken dalga genliği akut met 100 grubundaki diken dalga genliğinden daha fazladır (p<0,05). 24. Periyotta kronik met 100 grubunda diken dalga genliği akut met 100 grubundan ve Kronik met 200 grubundaki diken dalga genliğinden daha fazladır (p=0,027).



Şekil 4.29. Epileptiform aktivite diken dalga genliği

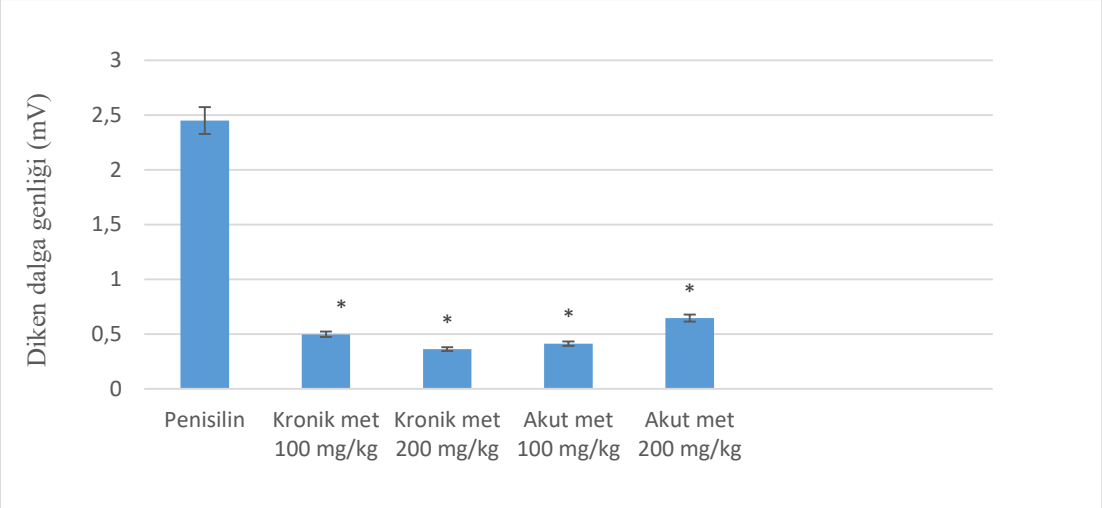
4.4.1. Metforminin 1. periyotta (0-5.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 100, kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplarından anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla p=0,000; p=0,000; p=0,000; p=0,000) (Tablo 4.26, Şekil 4.30).

Tablo 4.26. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulanan grupların 1. periyotta (0-5.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	2.4±0.7
Kronik met 100 mg/kg	0.5±0.1*
Kronik met 200 mg/kg	0.4±0.1*
Akut met 100 mg/kg	0.4±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.6±0.1*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4. 30. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulamasının 1. periyotta (0-5.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

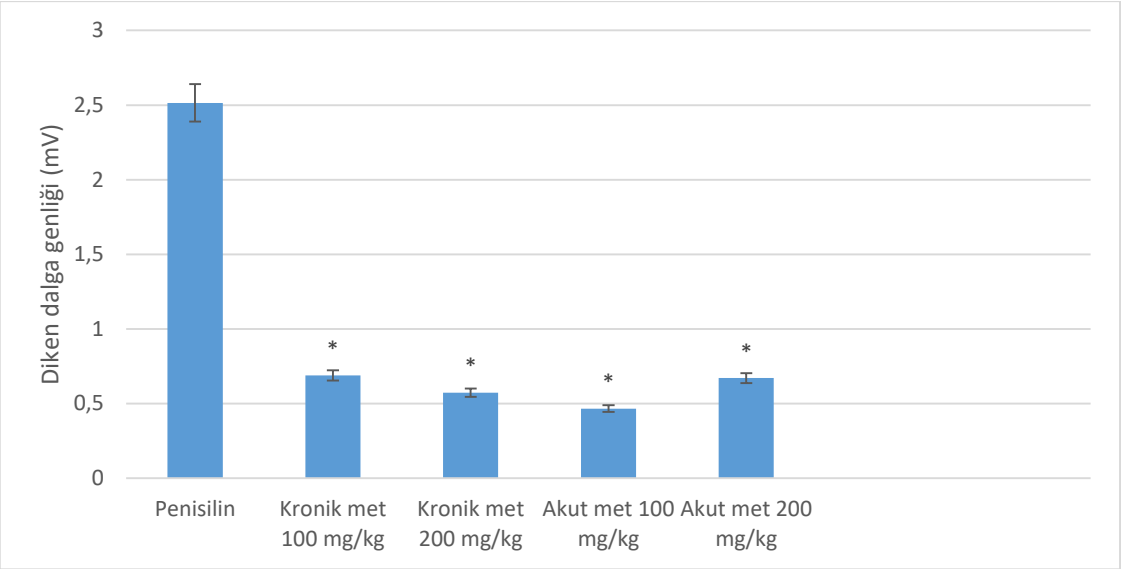
4.4.2. Metforminin 2. periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 100, kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplarından anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla (p=0,000; p=0,000; p=0,000; p=0,000) (Tablo 4.27, Şekil 4.31).

Tablo 4.27. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulanan grupların 2. Periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	2.5±0.6
Kronik met 100 mg/kg	0.7±0.1*
Kronik met 200 mg/kg	0.6±0.2*
Akut met 100 mg/kg	0.5±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.7±0.1*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.31. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulamasının 2. periyotta (6-10.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

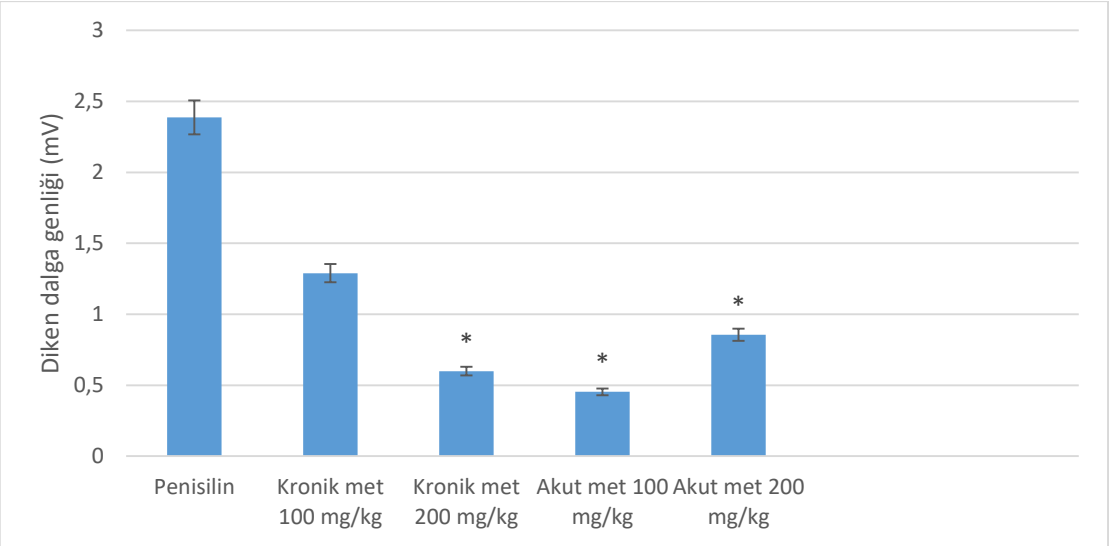
4.4.3. Metforminin 3. periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplarıdan anlamlı olarak fazladır. p değerleri sırasıyla (p=0,002; p=0,002; p=0,002; p=0,021) (Tablo 4.28, Şekil 4.32).

Tablo 4.28. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulanan grupların 3. periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	2.4±0.6
Kronik met 100 mg/kg	1.3±0.3
Kronik met 200 mg/kg	0.6±0.1*
Akut met 100 mg/kg	0.5±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.9±0.2*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.32. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulamasının 3. periyotta (11-15.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

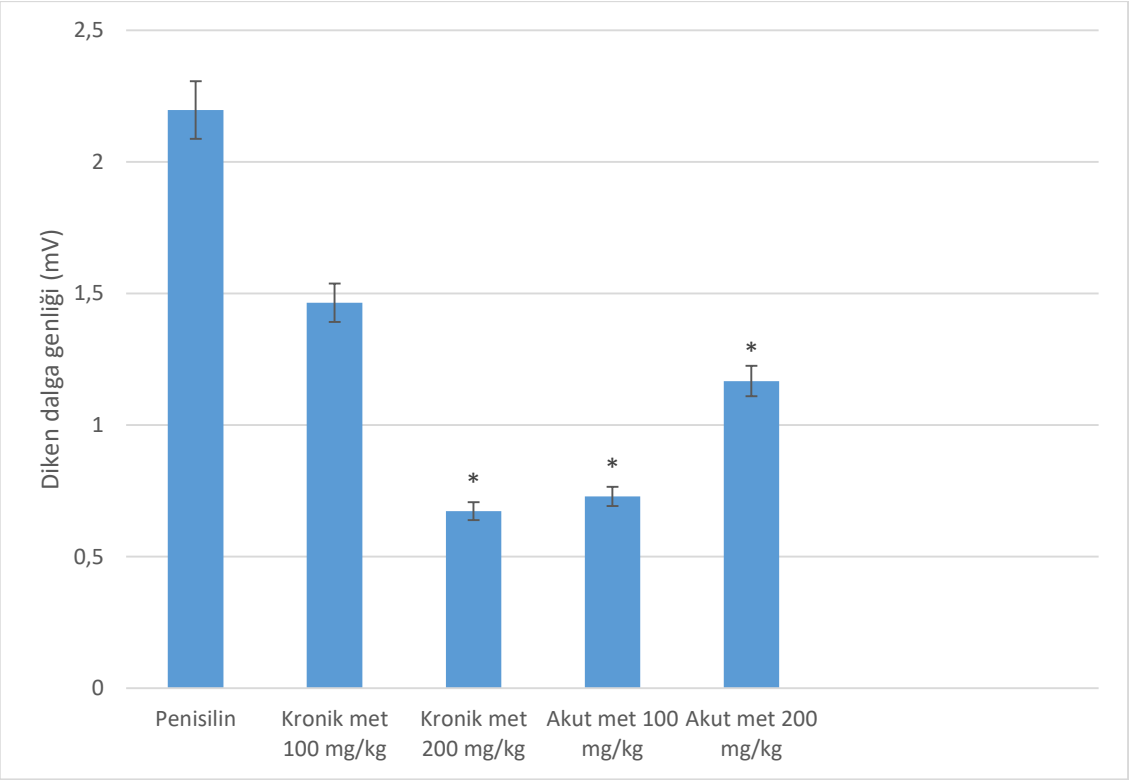
4.4.4. Metforminin 4. periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplardan anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla p=0,002; p=0,002; p=0,002; p=0,021) (Tablo 4.29, Şekil 4.33).

Tablo 4.29. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulanan grupların 4. periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	2.2±0.5
Kronik met 100 mg/kg	1.5±0.3
Kronik met 200 mg/kg	0.7±0.2*
Akut met 100 mg/kg	0.7±0.2*
Akut met 200 mg/kg	1.2±0.3*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.33. Penisilin uygulanan gruplarla, akut ve kronik metformin uygulamasının 4. periyotta (16-20.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

4.4.5. Metforminin 5. periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

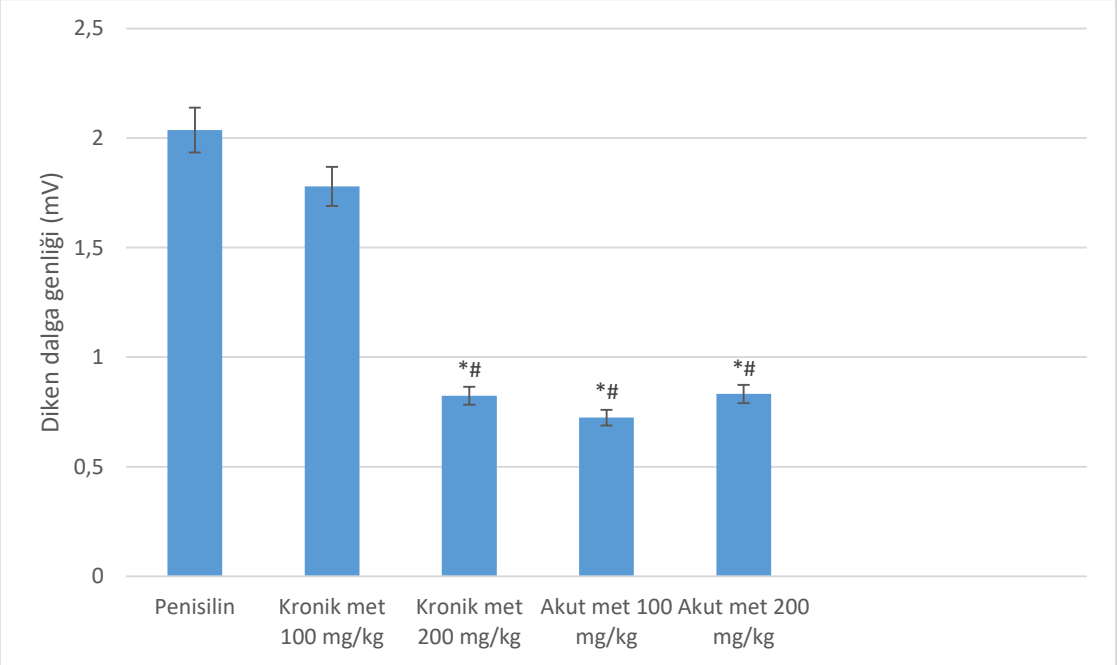
Penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplarından anlamlı olarak fazladır. P değerleri sırasıyla (p=0,016; p=0,007; p=0,010;) Akut sadece met 200 grubu ve Kronik sadece met 200 grubunda nöbet oluşturulmadığı için karşılaştırılmaya gerek yoktur.

Kronik met 100 grubunda diken dalga genlikleri Kronik met 200; akut met 100 Akut met 200 grubundan anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla p= 0.016; 0.007;0.010) (Tablo 4.30, Şekil 4.34).

Tablo 4.30. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 5. periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	2.0±0.5
Kronik met 100 mg/kg	1.8±0.4
Kronik met 200 mg/kg	0.8±0.2*#
Akut met 100 mg/kg	0.7±0.2*#
Akut met 200 mg/kg	0.8±0.2*#

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0.05$; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0.05$).



Şekil 4.34. Akut ve kronik metformin uygulamasının 5. periyotta (21-25.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0.05$; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0.05$).

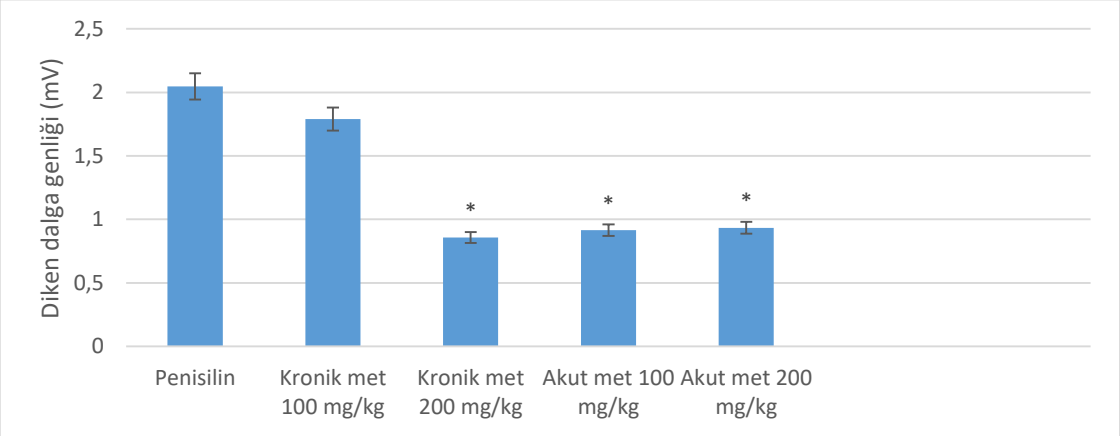
4.4.6. Metforminin 6. periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplardan anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla p=0,012; p=0,014; p=0,012). Kronik met 100 grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200; akut met 100 Akut met 200 grubundan anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla (p= 0.020; 0.024;0.020) (Tablo 4.31, Şekil 4.35).

Tablo 4.31. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 6. periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	2.0±0.5
Kronik met 100 mg/kg	1.8±0.4
Kronik met 200 mg/kg	0.9±0.2*#
Akut met 100 mg/kg	0.9±0.2*#
Akut met 200 mg/kg	0.9±0.2*#

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).



Şekil 4.35. Akut ve kronik metformin uygulamasının 6. periyotta (26-30.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).

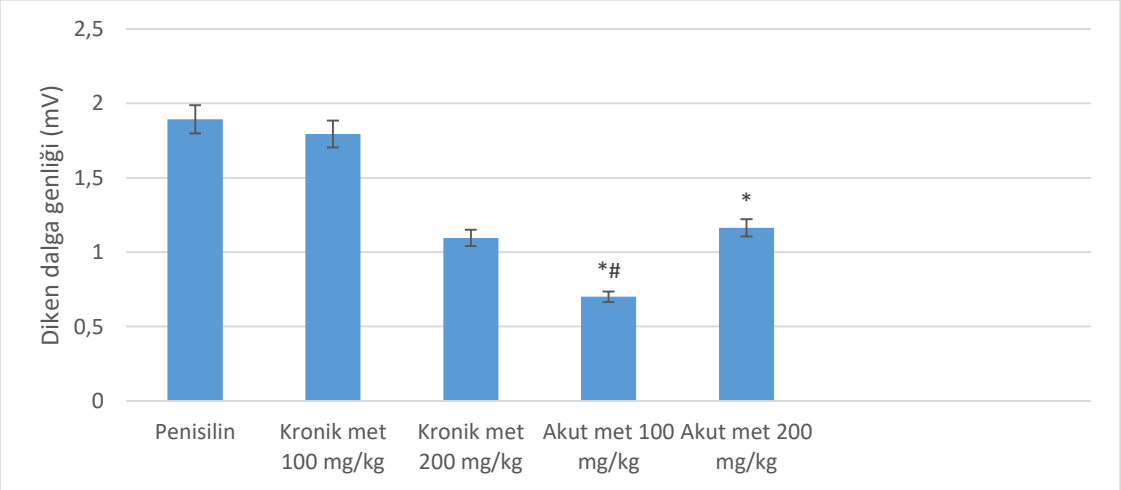
4.4.7. Metforminin 7. periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200, akut met 100, akut met 200 gruplardan anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla p=0,012; p=0,014; p=0,012). Kronik met 100 grubunda diken dalga genlikleri kronik met 200; akut met 100 Akut met 200 grubundan anlamlı olarak fazladır. P değerleri sırasıyla (p= 0.020; 0.024;0.020) (Tablo 4.32, Şekil 4.36).

Tablo 4.32. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 7. periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.9±0.3
Kronik met 100 mg/kg	1.8±0.5
Kronik met 200 mg/kg	1.1±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.7±0.2*#
Akut met 200 mg/kg	1.2±0.2*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).



Şekil 4.36. Akut ve kronik metformin uygulamasının 7. periyotta (31-35.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).

4.4.8. Metforminin 8. periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

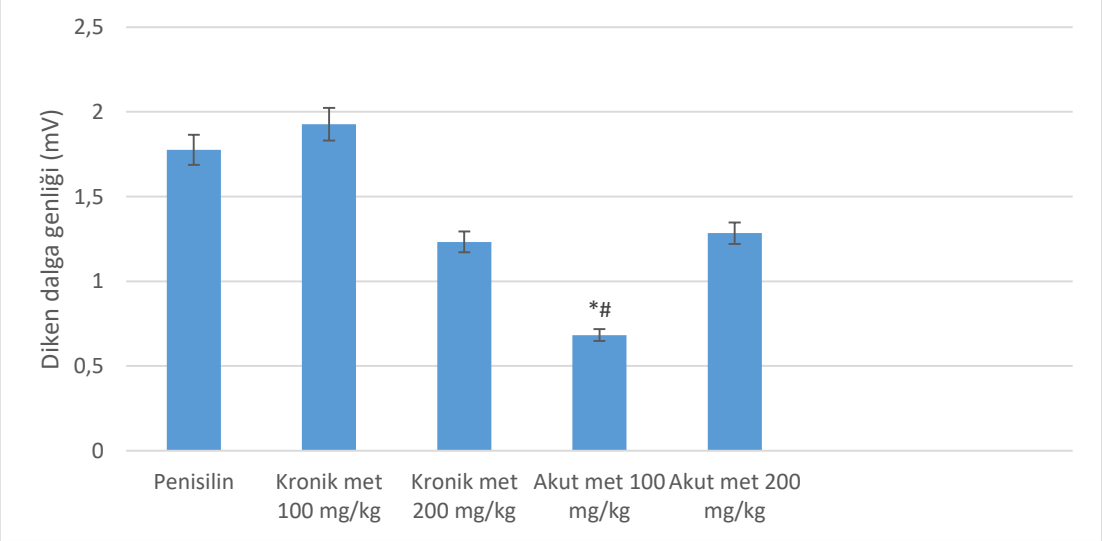
Penisilin grubunda diken dalga genliği, akut met 100 grubunun genliğine göre anlamlı olarak daha fazladır (P=0.026).

Kronik met 100 grubunda diken dalga genliği, akut met 100 grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır (P=0.004) (Tablo 4.33, Şekil 4.37).

Tablo 4.33. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 8. periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.8±0.3
Kronik met 100 mg/kg	1.9±0.5
Kronik met 200 mg/kg	1.2±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.7±0.2*#
Akut met 200 mg/kg	1.3±0.08

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).



Şekil 4.37. Akut ve kronik metformin uygulamasının 8. periyotta (36-40.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).

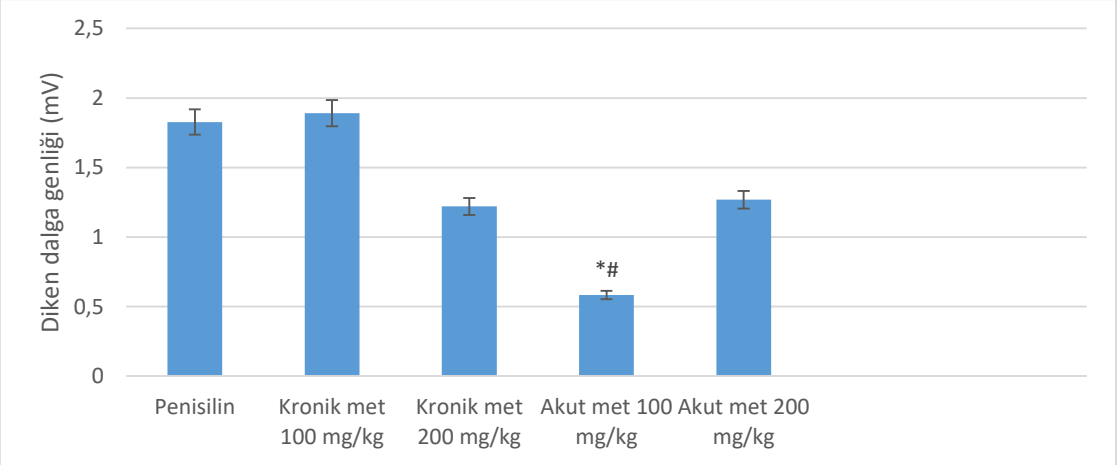
4.4.9. Metforminin 9. periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Penisilin grubunda diken dalga genliği, akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha yüksektir (P=0.017). Kronik met 100 grubunda diken dalga genliği akut met 100 grubunda diken dalga genliği daha fazladır (P=0,025). (* Penisilin ve akut met 100 karşılaştırıldığında; # Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.34, Şekil 4.38).

Tablo 4.34. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 9. periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.8±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.9±0.5
Kronik met 200 mg/kg	1.2±0.3
Akut met 100 mg/kg	0.6±0.2*#
Akut met 200 mg/kg	1.3±0.3

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).



Şekil 4.38. Akut ve kronik metformin uygulamasının 9. Periyotta (41-45.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).

4.4.10. Metforminin 10. periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

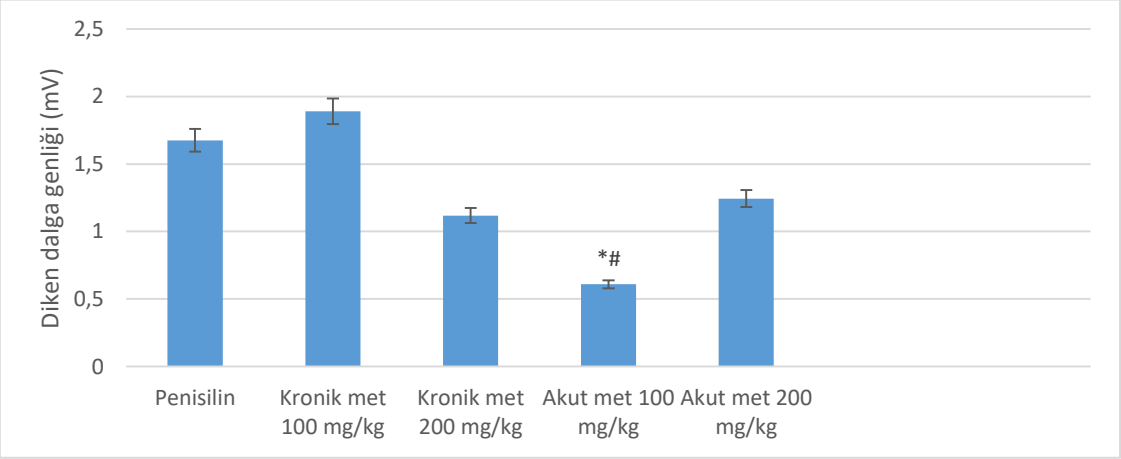
Penisilin grubunda diken dalga genliği, akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha yüksektir (P=0.042). Kronik met 100 grubunda diken dalga genliği akut met 100 grubunda diken dalga genliği daha fazladır (P=0,005).

(* penisilin ve akut met 100 karşılaştırıldığında; # kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.35, Şekil 4.39).

Tablo 4.35. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 10. periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.7±0.3
Kronik met 100 mg/kg	1.9±0.5
Kronik met 200 mg/kg	1.1±0.3
Akut met 100 mg/kg	0.6±0.2*#
Akut met 200 mg/kg	1.2±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).



Şekil 4.39. Akut ve kronik metformin uygulamasının 10. periyotta (46-50.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05; # ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır p<0.05).

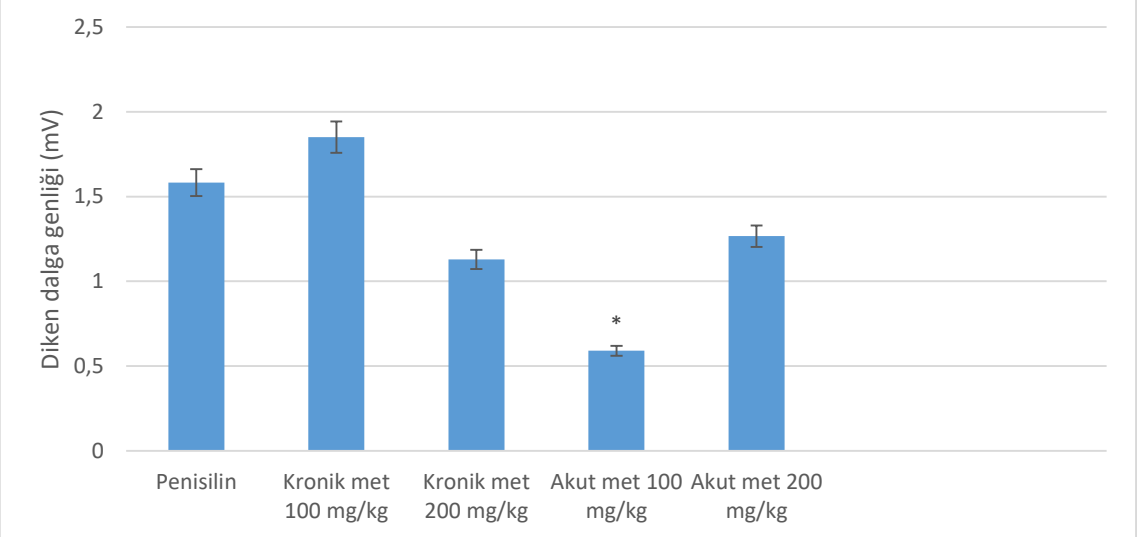
4.4.11. Metforminin 11. periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,025). (* Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.36, Şekil 4.40).

Tablo 4.36. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 11. periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.6±0.3
Kronik met 100 mg/kg	1.9±0.6
Kronik met 200 mg/kg	1.1±0.3
Akut met 100 mg/kg	0.6±0.2*
Akut met 200 mg/kg	1.3±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.40. Akut ve kronik metformin uygulamasının 11. periyotta (51-55.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

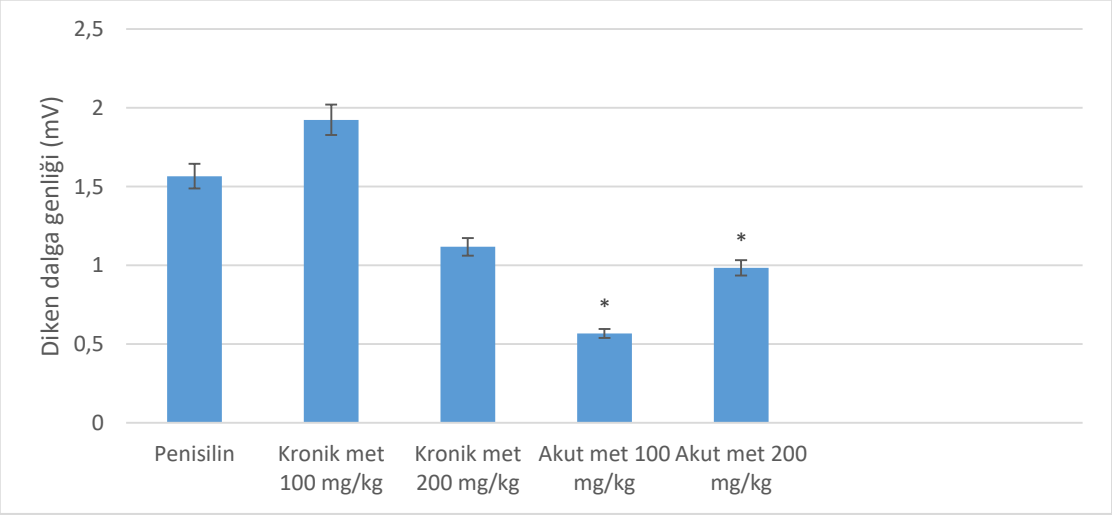
4.4.12. Metforminin 12. periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik Met 100 grubunda diken dalga genliği, Akut met 100 grubundan ve Akut met 200 grubundan daha fazladır (P=0,008; 0.048) (* Kronik met 100 ile akut met 100 grubu ve akut met 200 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.37, Şekil 4.41).

Tablo 4.37. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 12. periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.6±0.3
Kronik met 100 mg/kg	1.9±0.7
Kronik met 200 mg/kg	1.1±0.3
Akut met 100 mg/kg	0.6±0.2*
Akut met 200 mg/kg	1.0±0.3*

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.41. Akut ve kronik metformin uygulamasının 12. periyotta (56-60.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin sütun grafikte gösterimi. (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

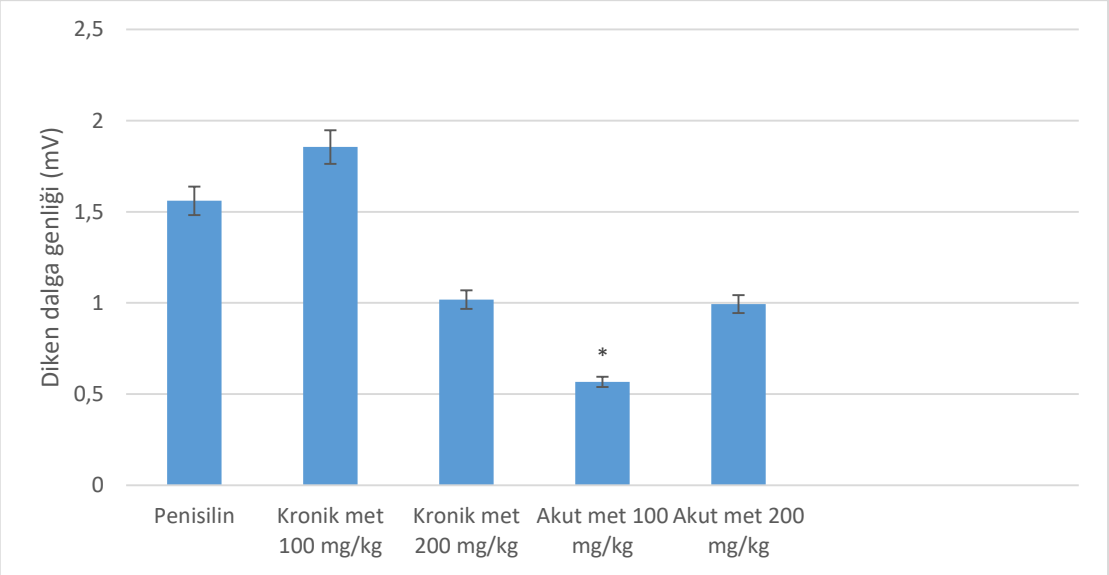
4.4.13. Metforminin 13. periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği, Akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,008) (* Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.38, Şekil 4.42).

Tablo 4.38. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 13. periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.6±0.3
Kronik met 100 mg/kg	1.9±0.7
Kronik met 200 mg/kg	1.0±0.3
Akut met 100 mg/kg	0.6±0.2*
Akut met 200 mg/kg	1.0±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



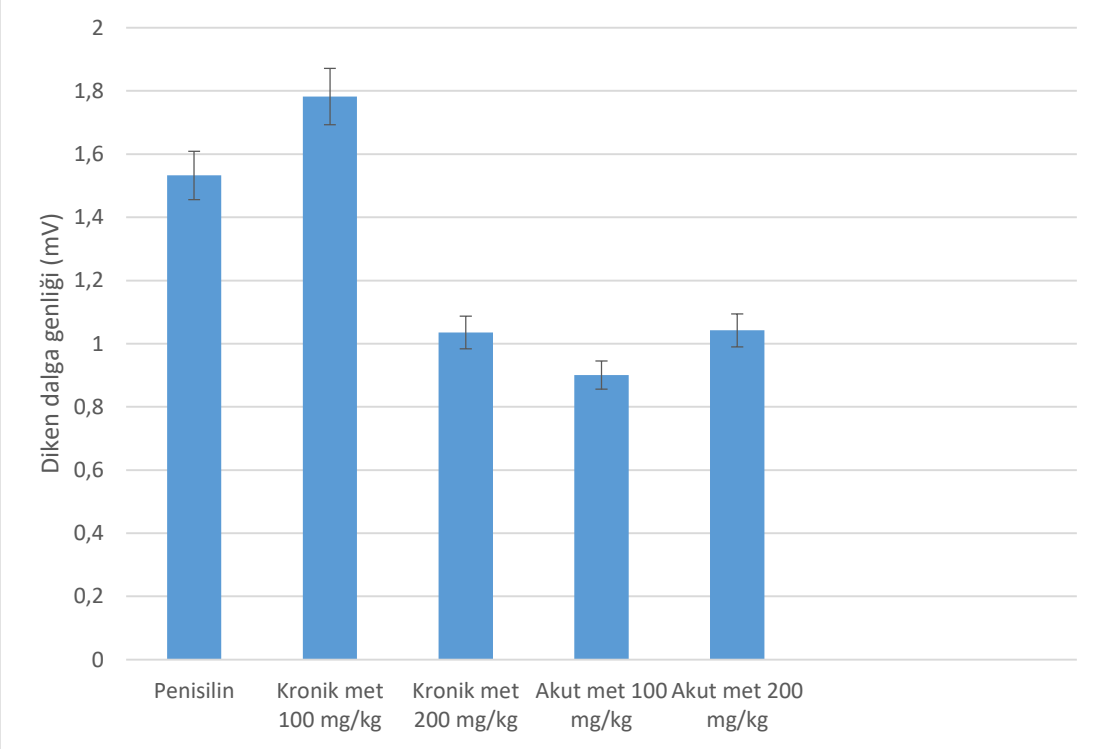
Şekil 4.42. Akut ve kronik metformin uygulamasının 13. periyotta (61-65.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

4.4.14. Metforminin 14. periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Gruplar arası anlamlı fark yoktur (Tablo 4.39, Şekil 4.43).

Tablo 4.39. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 14. periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.5±0.3
Kronik met 100 mg/kg	1.8±0.7
Kronik met 200 mg/kg	1.0±0.2
Akut met 100 mg/kg	1.0±0.2
Akut met 200 mg/kg	1.0±0.2



Şekil 4.43. Akut ve kronik metformin uygulamasının 14. periyotta (66-70.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi

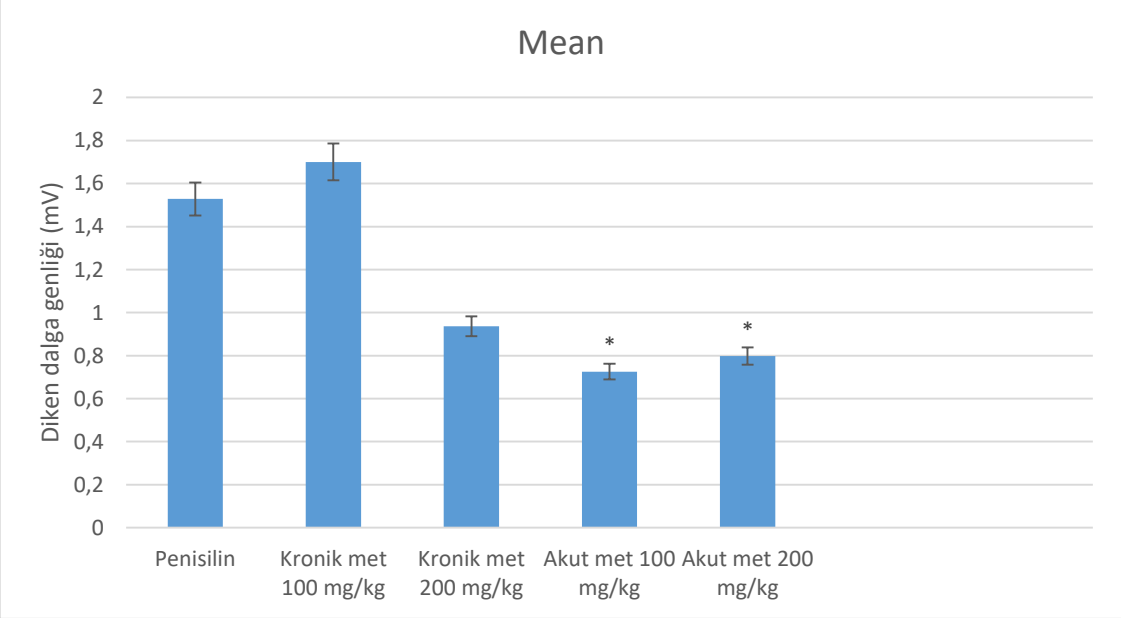
4.4.15. Metforminin 15. periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği, akut met 100 grubundan ve akut met 200 grubundan daha fazladır (P=0,042;0,047) (Tablo 4.40, Şekil 4.44).

Tablo 4.40. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 15. periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.5±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.7±0.7
Kronik met 200 mg/kg	0.9±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.7±0.2*
Akut met 200 mg/kg	0.8±0.3*

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.44. Akut ve kronik metformin uygulamasının 15. periyotta (71-75.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

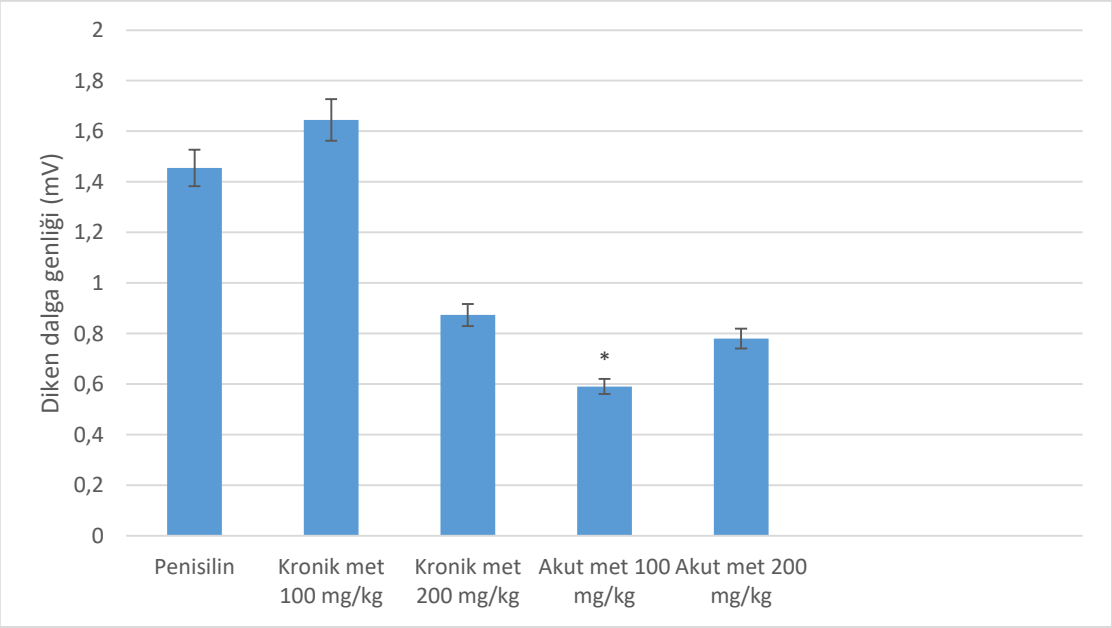
4.4.16. Metforminin 16. periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,026) (* Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.41, Şekil 4.45).

Tablo 4.41. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 16. periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri gösterilmiştir

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.5±0.3
Kronik met 100 mg/kg	1.6±0.7
Kronik met 200 mg/kg	0.9±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.6±0.2*
Akut met 200 mg/kg	0.8±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.45. Akut ve kronik metformin uygulamasının 16. periyotta (76-80.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

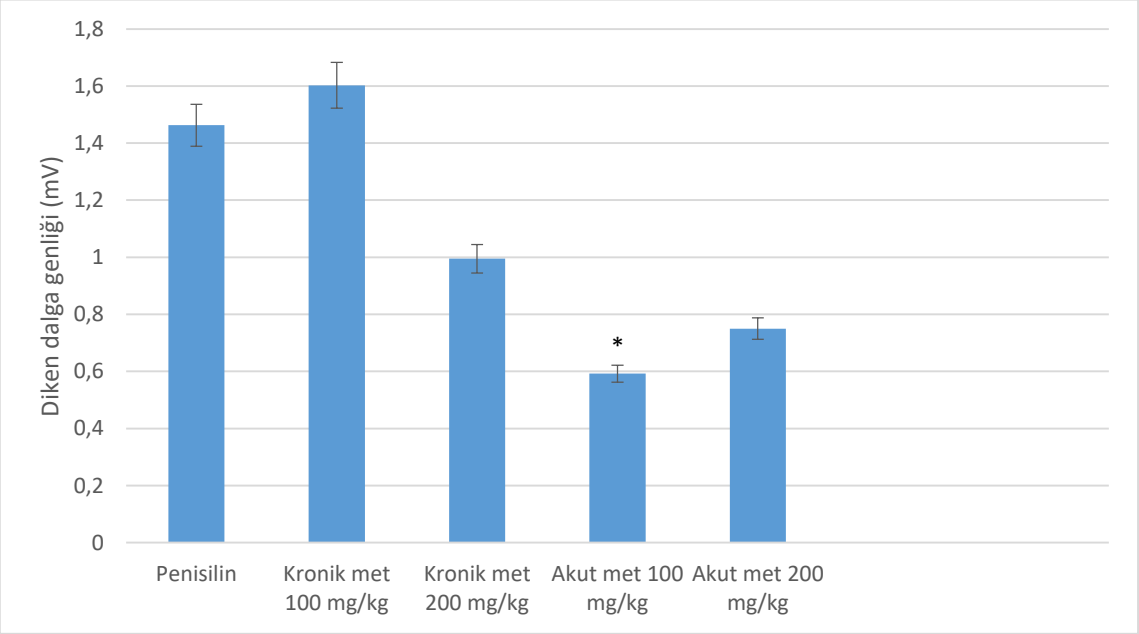
4.4.17. Metforminin 17. Periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği, akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,033) (* Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.42, Şekil 4.46).

Tablo 4.42. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 17. periyotta (81-85.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.5±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.6±0.8
Kronik met 200 mg/kg	0.9±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.6±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.75±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.46. Akut ve kronik metformin uygulamasının 17. periyotta (81-85.dk epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

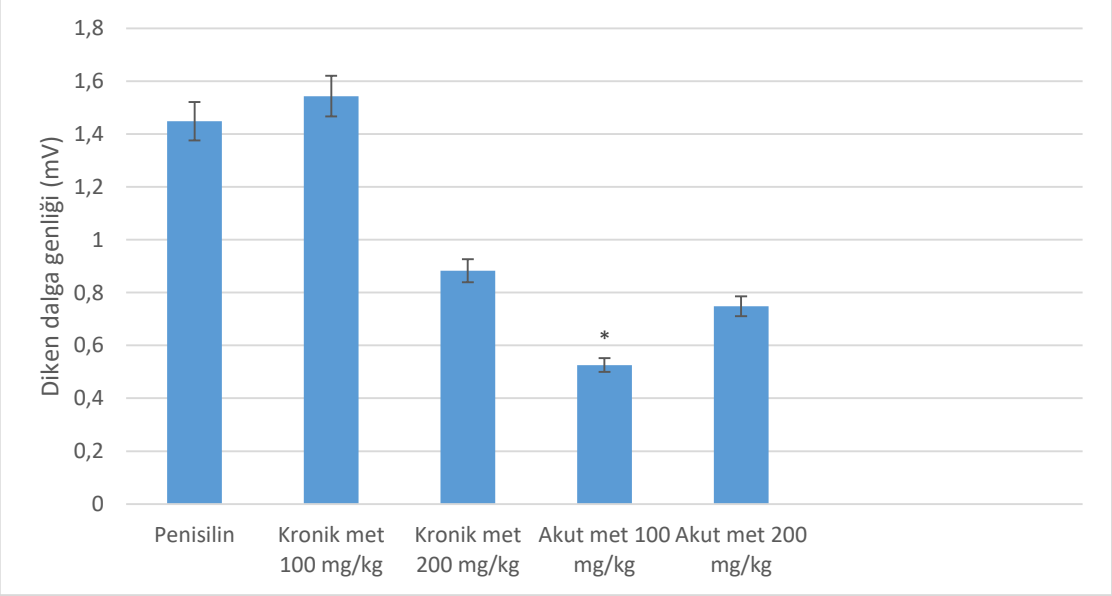
4.4.18. Metforminin 18. Periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,029) (* Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.43, Şekil 4.47).

Tablo 4. 43. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 18. periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.4±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.5±0.7
Kronik met 200 mg/kg	1.0±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.5±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.7±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.47. Akut ve kronik metformin uygulamasının 18. periyotta (86-90.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

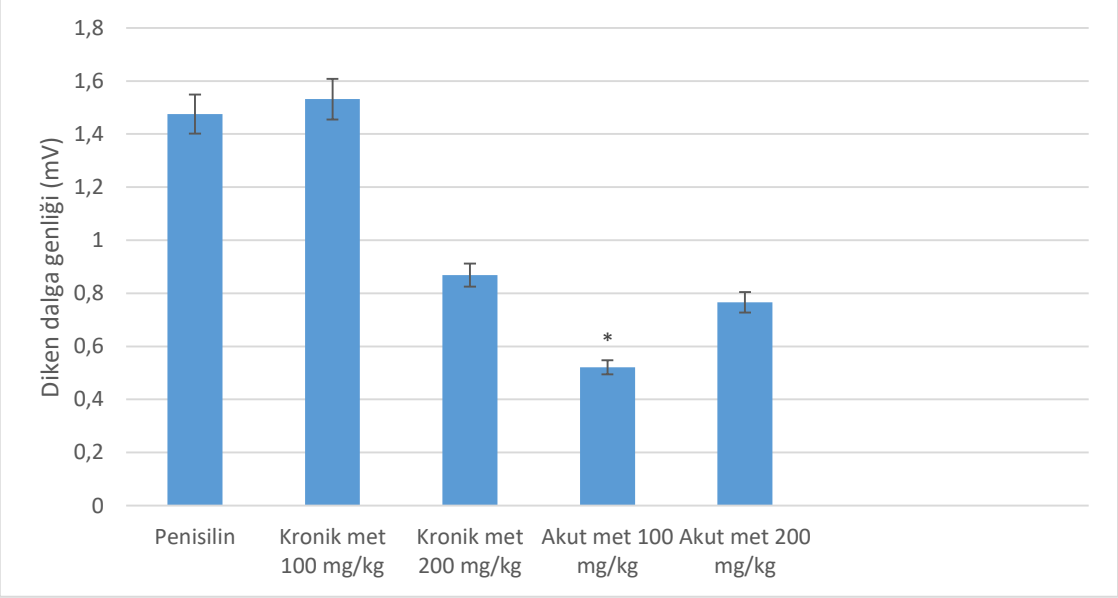
4.4.19. Metforminin 19. periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,042) (Tablo 4.44, Şekil 4.48).

Tablo 4.44. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 19. periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.5±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.5±0.8
Kronik met 200 mg/kg	0.9±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.5±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.8±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler Kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.48. Akut ve kronik metformin uygulamasının 19. periyotta (91-95.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler Kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

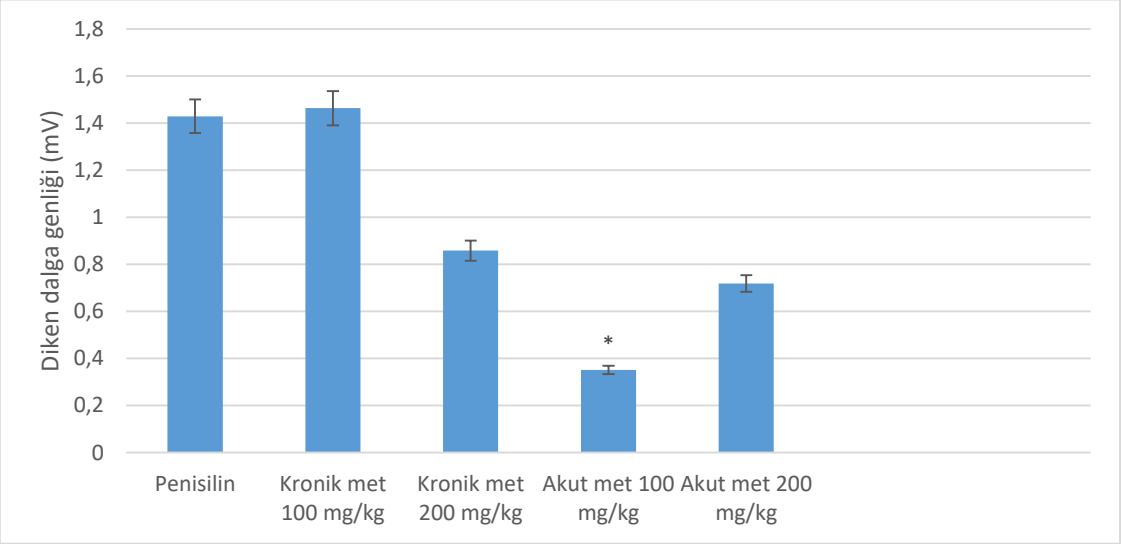
4.4.20. Metforminin 20. periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,020) (* Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.45, Şekil 4.49).

Tablo 4.45. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 20. periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.4±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.5±0.8
Kronik met 200 mg/kg	0.9±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.4±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.7±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.49. Akut ve kronik metformin uygulamasının 20. periyotta (96-100.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

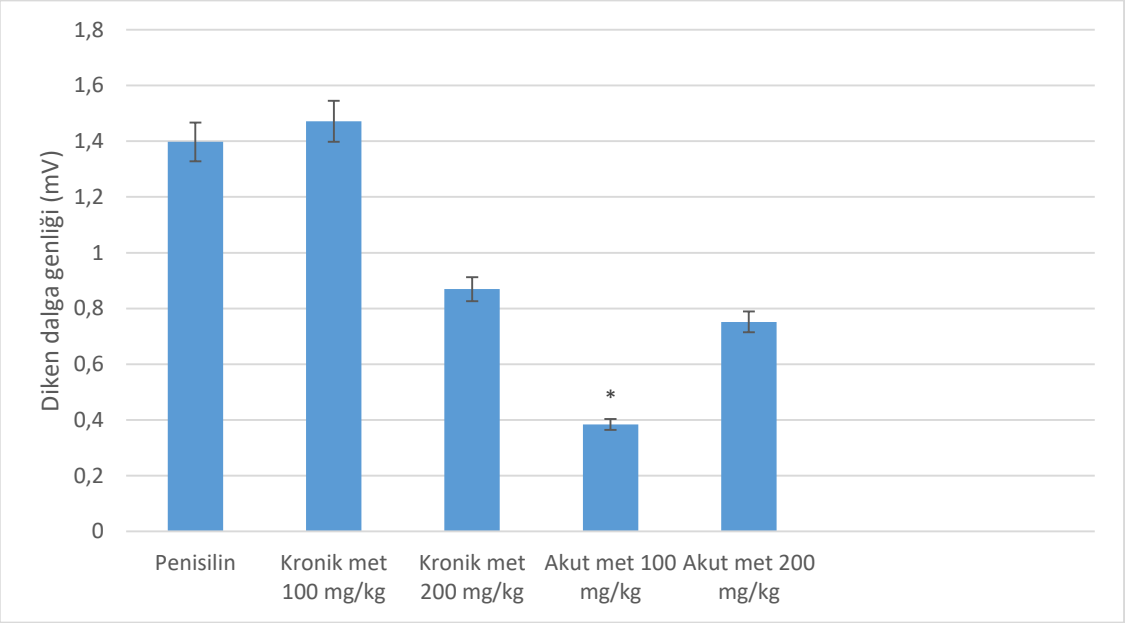
4.4.21. Metforminin 21. periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,031) (*Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.46, Şekil 4.50).

Tablo 4.46. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 21. periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.4 ±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.5 ±0.8
Kronik met 200 mg/kg	0.9 ±0.1
Akut met 100 mg/kg	0.4 ±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.8 ±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.50. Akut ve kronik metformin uygulamasının 21. periyotta (101-105.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

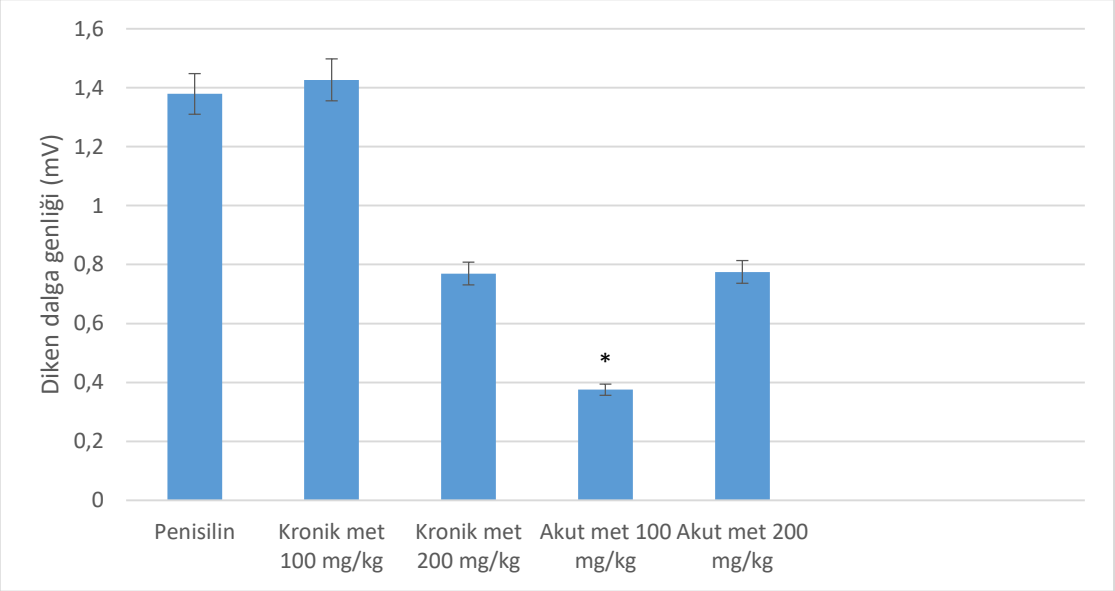
4.4.22. Metforminin 22. periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,031) (*Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.47, Şekil 4.51).

Tablo 4.47. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 22. periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.4 ±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.4 ±0.8
Kronik met 200 mg/kg	0.8 ±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.4 ±0.09*
Akut met 200 mg/kg	0.8 ±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.51. Akut ve kronik metformin uygulamasının 22. periyotta (106-110.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

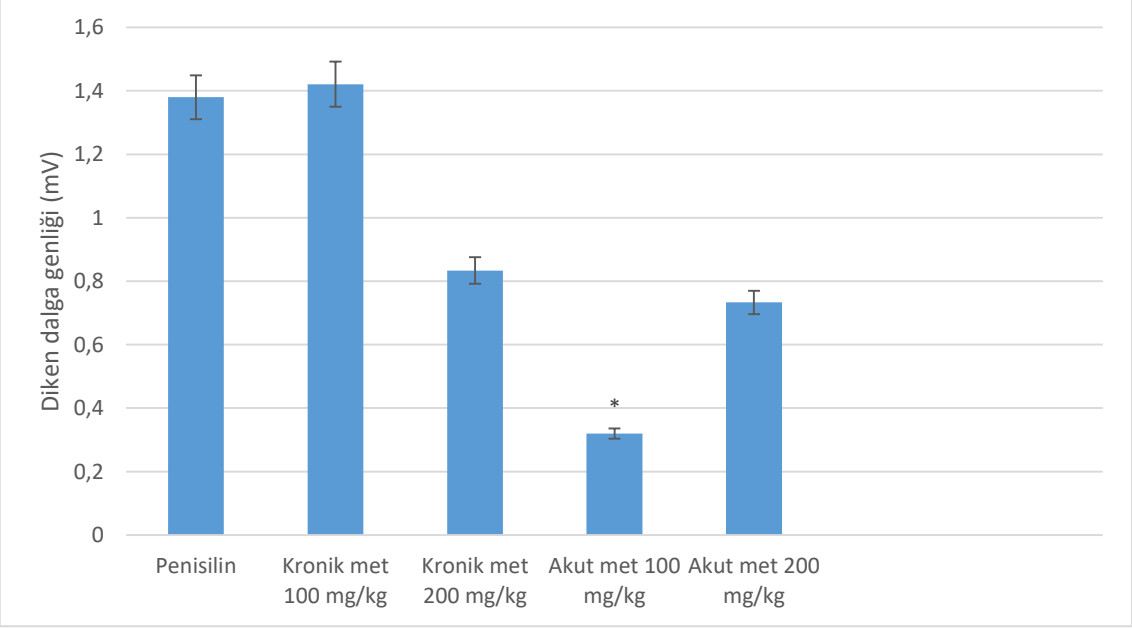
4.4.23. Metforminin 23. periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,031) (* Kronik met 100 ve akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.48, Şekil 4.52).

Tablo 4.48. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 23. periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	Ortalama± SE
Penisilin	1.4 ±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.4 ±0.8
Kronik met 200 mg/kg	0.8 ±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.3 ±0.1*
Akut met 200 mg/kg	0.7 ±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.52. Akut ve kronik metformin uygulamasının 23. periyotta (111-115.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

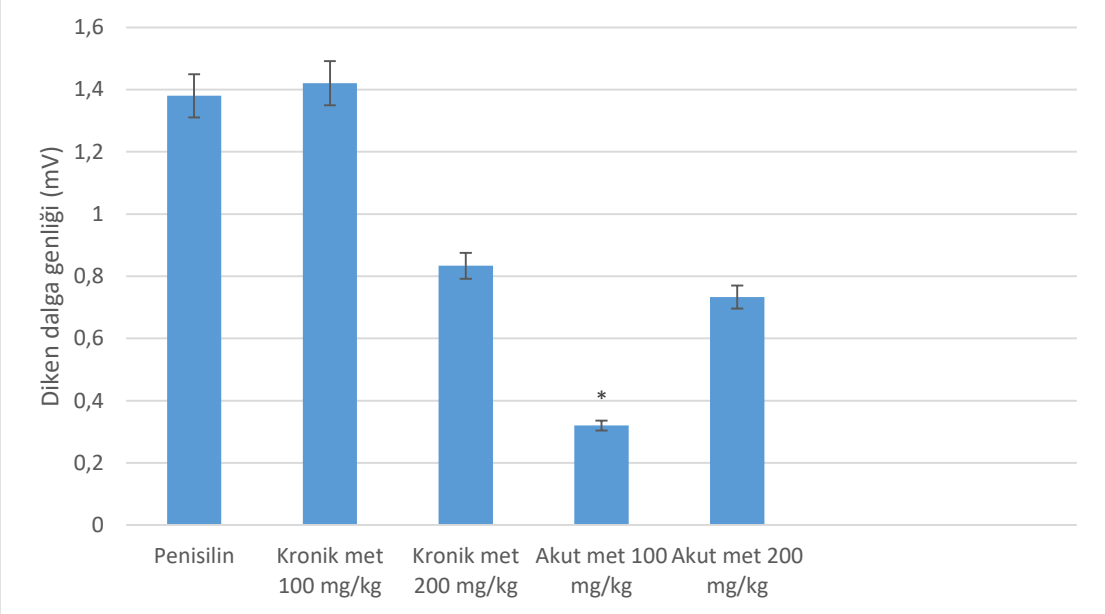
4.4.24. Metforminin 24. periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Kronik met 100 grubunun diken dalga genliği, akut met 100 grubunun diken dalga genliğinden daha fazladır (P=0,027) (* Kronik met 100 ile akut met 100 grubu karşılaştırıldığında) (Tablo 4.49, Şekil 4.53).

Tablo 4.49. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların 24. periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri

Gruplar	**Ortalama± SE**
Penisilin	1.3 ±0.4
Kronik met 100 mg/kg	1.5 ±0.8
Kronik met 200 mg/kg	0.8 ±0.2
Akut met 100 mg/kg	0.3 ±0.2*
Akut met 200 mg/kg	0.7 ±0.2

(* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).



Şekil 4.53. Akut ve kronik metformin uygulamasının 24. Periyotta (116-120.dk) epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkilerinin gösterimi (* ile işaretli ortalama değerler kronik met 100 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

4.5. Metforminin Kan Serum Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi

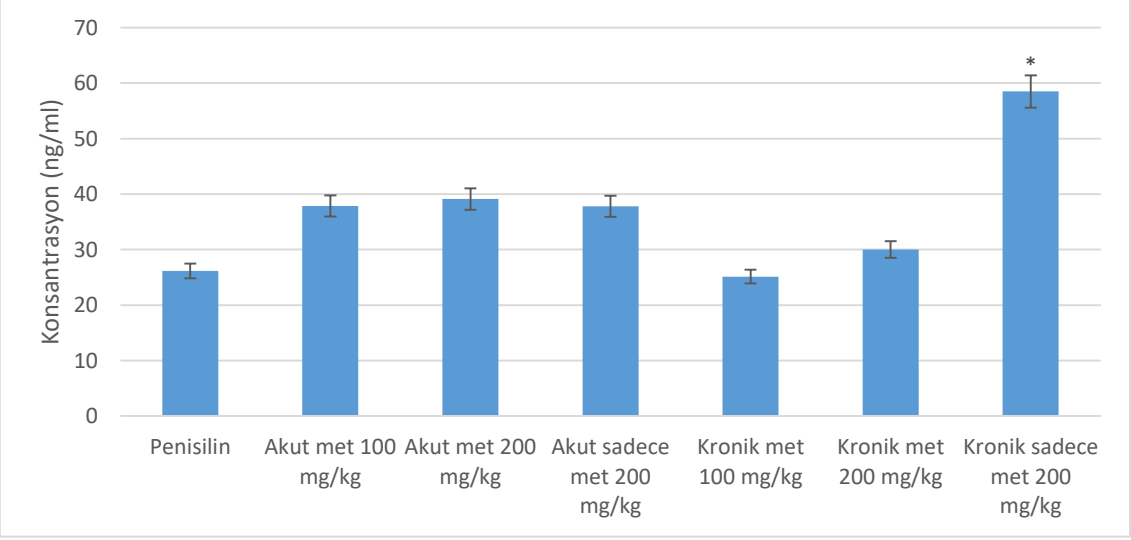
4.5.1. Metforminin uygulamasının katalaz seviyesine etkisi

Kronik sadece met 200 grubunda serum katalaz değeri penisilin, akut met 100, akut met 200, akut sadece met 200, kronik met 100, kronik met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla p=0,000; p=0,007; p=0,008; p=0,011; p=0,000; p=0,000 (Tablo 4.50, Şekil 4.54).

Tablo 4.50. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum katalaz değeri üzerine etkisi

Gruplar	Ortalama±SE
Penisilin	26.2±3,8
Akut met 100 mg/kg	37.9±6,1
Akut met 200 mg/kg	39.1±2.3
Akut sadece met 200 mg/kg	37.8±2.0
Kronik met 100 mg/kg	25.1±4.1
Kronik met 200 mg/kg	30±4.1
Kronik sadece met 200 mg/kg	58.5±10*

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin, akut met 100, akut met 200, akut sadece met 200, kronik met 100, kronik met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır P<0.05).



Şekil 4.54. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum katalaz değeri üzerine etkilerinin sütun grafikte gösterilmesi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin, akut met 100, akut met 200, akut sadece met 200, kronik met 100, kronik met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlıdır P<0.05).

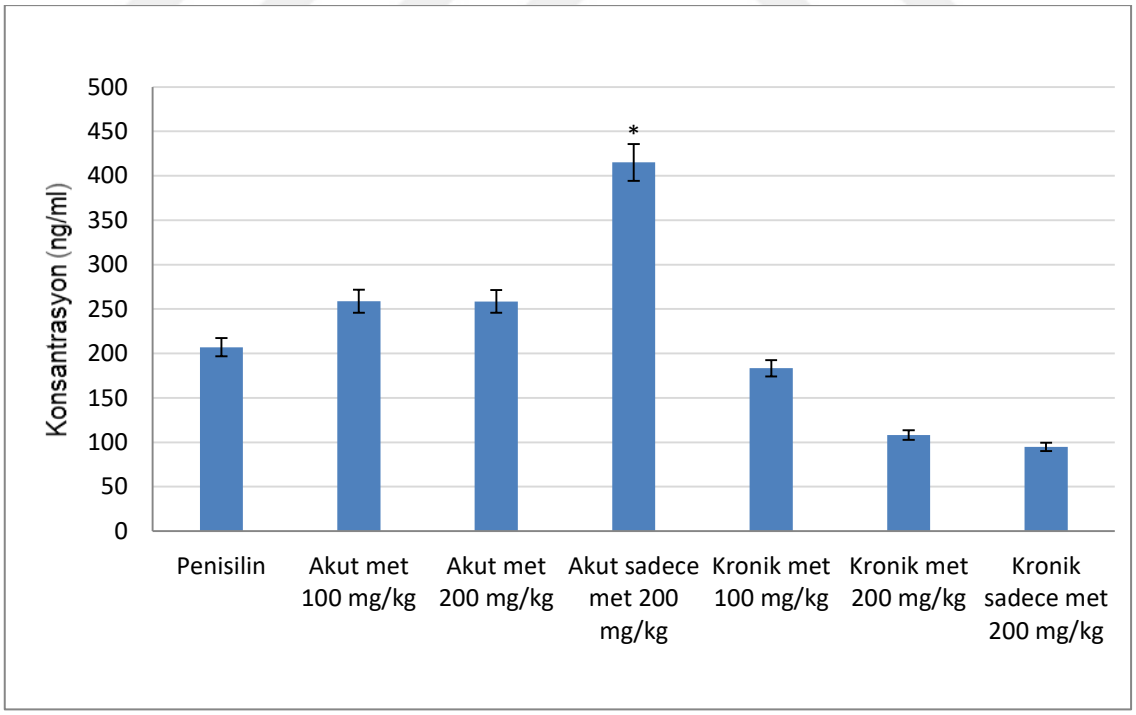
4.5.2. Metformin uygulamasının glutatyon peroksidaz seviyesine etkisi

Akut Sadece met 200 grubunda serum GPx değeri kronik met 100, kronik met 200, kronik sadece met 200 ve penisilin gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır (P değerleri sırasıyla p=0,049; p=0,007;p=0,005;p=0,049).

Tablo 4.51. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum glutatyon peroksidaz değeri üzerine etkisi

Gruplar	**Ortalama±SE**
Penisilin	207±70.3
Akut met 100 mg/kg	258.7±46.5
Akut met 200 mg/kg	258.6±55.6
Akut sadece met 200 mg/kg	415±39.7*
Kronik met 100 mg/kg	183.3±130.3
Kronik met 200 mg/kg	108±34.3
Kronik sadece met 200 mg/kg	94.8±35.1

(* ile işaretli ortalama değerler penisilin, kronik met 100, kronik met 200, kronik sadece met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır P<0.05).



Şekil 4.55. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum glutatyon peroksidaz değeri üzerine etkisinin gösterilmesi (* ile işaretli ortalama değerler penisilin, kronik met 100, kronik met 200, kronik sadece met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır P<0.05).

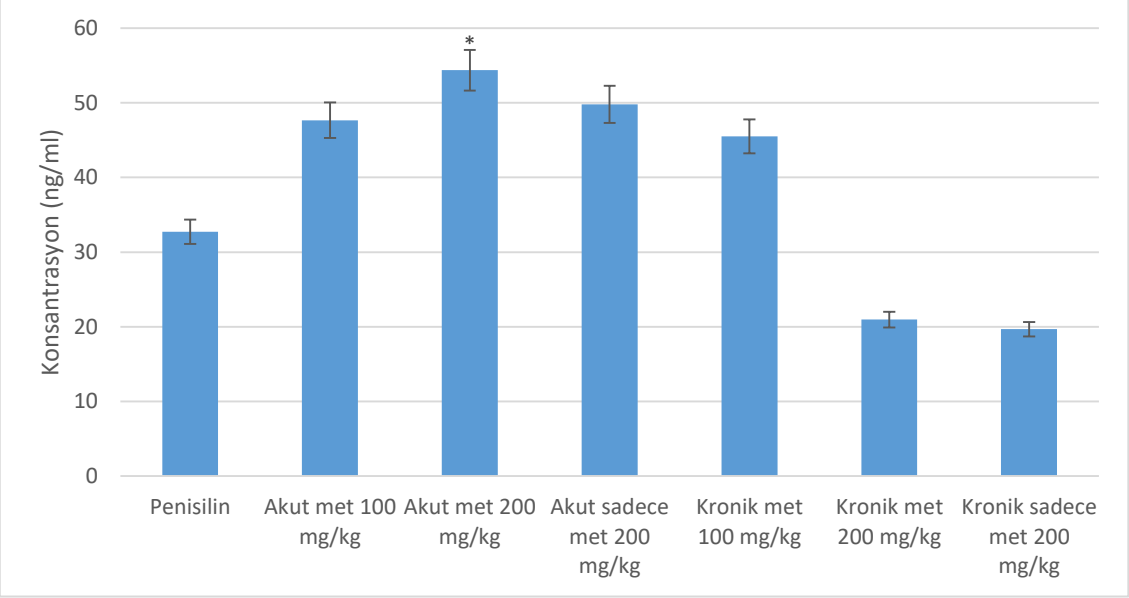
4.5.3. Metformin uygulamasının süperoksit dismutaz seviyesine etkisi

Akut met 200 grubunda serum SOD seviyesi; kronik met 200 ve kronik sadece met 200 grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksektir (P değerleri sırasıyla p=0,009; p=0,007). Akut Met 200 grubunda serum SOD seviyesi penisilin grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (P>0.05).

Tablo 4.52. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum süperoksit dismutaz değeri üzerine etkisinin gösterilmesi

Gruplar	Ortalama±SE
Penisilin	32.7±10,9
Akut met 100 mg/kg	47.7±8,9
Akut met 200 mg/kg	54.4±7,1*
Akut sadece met 200 mg/kg	49.8±18,5
Kronik met 100 mg/kg	45.5±5,1
Kronik met 200 mg/kg	21.0±8,1
Kronik sadece met 200 mg/kg	19.7±12,7

(* ile işaretli ortalama değerler, kronik met 200, kronik sadece met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır P<0.05).



Şekil 4.56. Akut ve kronik metformin uygulanan grupların serum süperoksit dismutaz değeri üzerine etkisinin sütun grafikte gösterilmesi (* ile işaretli ortalama değerler, kronik met 200, kronik sadece met 200 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır P<0.05).

4.5.4. Metforminin vücut ağırlık değişimi üzerine etkisi

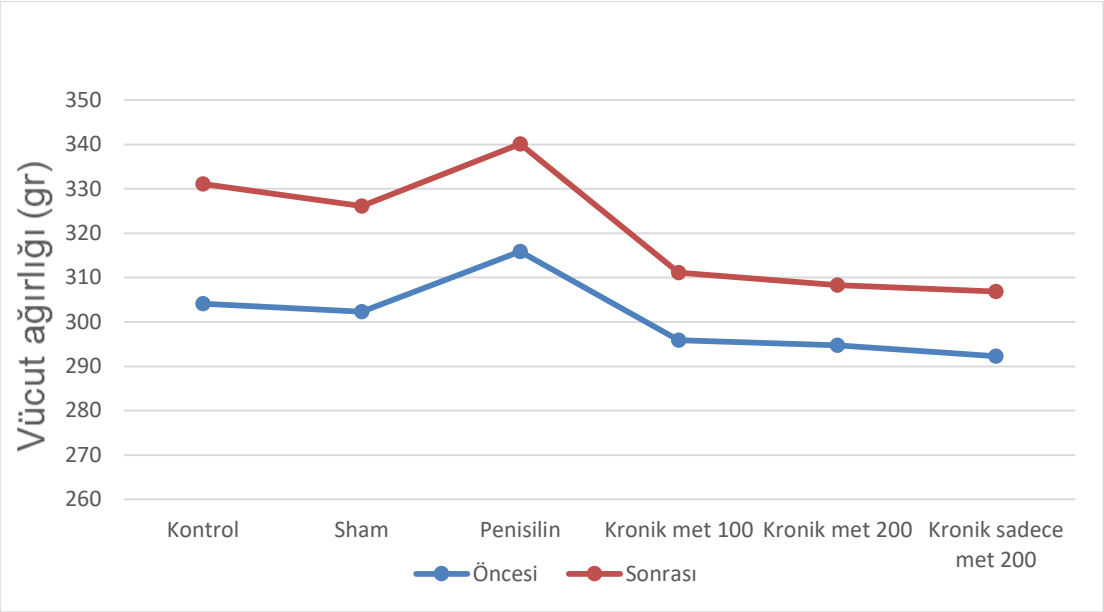
Gruplar arasında vücut ağırlığı bakımından gözlenen farkın deney öncesi (DÖ) ve deney sonrası (DS) ölçümlerde aynı yönde olması nedeniyle gruplar arası farklılık incelenirken, DÖ ve DS ölçümlerde genel grup ortalamaları karşılaştırıldı (Tablo 4.53, 4.54, Şekil 4.57). Tüm grupların başlangıç ve deney sonundaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, başlangıçtaki vücut ağırlığı ve sonrasında anlamlı olarak fark vardır. Başlangıç ve sonrasındaki vücut ağırlığı arasında 0,892 değerinde korelasyon vardır ve bu değer anlamlıdır (p=0,000). Tüm gruplarda vücut ağırlıkları paired T test ile değerlendirildi. Kronik metformin verilen gruplarda vücut ağırlığı artışı sayısal olarak diğer gruplardan daha az olmasına rağmen bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.53. Kronik deney grupları başlangıç vücut ağırlıkları

Gruplar	Ortalama (Gram)	N	Std. Error Mean
Kontrol	304,1429	7	1,93254
Sham	302,2857	7	1,88622
Penisilin	315,8571	7	2,56746
Kronik met 100 mg/kg	295,8571	7	3,26911
Kronik met 200 mg/kg	294,7143	7	3,39267
Kronik sadece met 200 mg/kg	292,2857	7	3,07613

Tablo 4.54. Kronik deney grupları final vücut ağırlıkları

Gruplar	Ortalama (Gram)	N	Std. Error Mean
Kontrol	331,1429	7	2,07512
Sham	326,1429	7	3,90621
Penisilin	340,1429	7	1,62464
Kronik met 100 mg/kg	311,1429	7	2,47298
Kronik met 200 mg/kg	308,2857	7	2,74915
Kronik sadece met 200 mg/kg	306,8571	7	4,21126



Şekil 4.57. Metformin uygulanan ve uygulanmayan kronik grupların vücut ağırlığı değişimlerinin grafiksel olarak gösterimi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Epilepsi, moleküler, hücresel ve nöronal aktivitede değişiklik ile karakterize, dünya popülasyonun yaklaşık % 1'ini etkileyen nörolojik bir hastalıktır.[242] Son zamanlarda epilepsi mekanizmaları daha iyi anlaşılmasına rağmen, epilepsinin farmakolojik tedavisini sınırlayan ilaç direnci ve yan etkiler hastalığın tamamen tedavisini engellemektedir. Bu durum epilepsi hastalığının ilerlemesini sonlandırmak ve ilişkili komorbiditeleri de en aza indirmek için yeni tedavi stratejileri geliştirme ihtiyacını yansıtmaktadır.[243] Bu nedenle epilepside hayvan modelleri, epileptogenezin temel mekanizmaları hakkındaki bilgilerimizin ilerlemesinde vazgeçilmez bir rol oynamış ve yeni antiepileptik ajanların preklinik gelişiminde etkili olmuştur.

Yeni bir anti-epileptik tedavi geliştirmek için zamana, büyük yatırımlara ve bilimsel çabalara ihtiyaç vardır. Bu süreçte birçok yeni ilaçlar epilepsi üzerinde denenmiştir.

Anti-Epileptik bir ilaç olarak kullanılmayan merforminin, nöbet başlangıcını geciktirme, nöbet sıklığı ve süresini azaltma gibi anti-epileptik özelliklerin yanısıra davranışsal, bilişsel iyileşme, antioksidan ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu birçok deneysel epilepsi çalışmalarında gösterilmiştir.[19,20,204,216]

Bununla birlikte, metforminin anti-epileptik etkisinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır, ancak metforminin antiepileptik etkisine, beyin oksidatif hasarını iyileştirme, AMPK'yi aktive etme ve mTOR'u inhibe etme potansiyeli, azaltılmış apoptotik nöronal hücre ölümü, α'-sinüklein, BDNF ve TrkB'nin aşağı regülasyonu aracılığıyla olabileceği bildirilmiştir.[222]

Hayvanlarda epileptik nöbeti indüklemek için kullanılan, kainik asit ve pilokarpin, temporal lob epilepsisini (TLE), status epileptikusu ve diğer epilepsi tiplerini indüklemek ve epileptogenez sürecinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak için en yaygın olarak kullanılan ajanlar olmuştur.[244] Yapılan bir çalışmada KA ile indüklenen status epileptikusta anormal nörojenez anlamlı olarak artmış ve metformin ön tedavisinin anormal nörojenezi azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada metforminin, KA uygulamasından bir ay sonra spontan nöbet aktivitesini ve epileptik dikenlerin sayısını önemli ölçüde azalttığını, metforminin güvenli ve iyi tolere edilen bir antiepileptik olarak kullanılma potansiyeline sahip bir antidiyabetik ilaç olduğunu bildirmişlerdir.[245]

Kainik asit ve pilokarpin dışında hayvanlarda epileptik nöbeti indüklemek için kullanılan farklı kimyasallardan biriside pentilentetrazoldür. PTZ ile indüklenen hem akut hem kronik epilepsi modelleride çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.[216,217]

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, metforminin, nöbeti geciktirdiği, nöbet sıklığını ve süresini azalttığı ve oksidatif stresi azaltarak, PTZ, kainik asit ve pilokarpinle oluşturulan deneysel epilepsi modellerinde belirgin bir antiepileptik potansiyele sahip olduğunu göstermiştir.[19,20,216,217,246]

Mevcut çalışmada penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli kullanılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda penisilin modelinde metforminin kullanılmadığı görülmüştür. Bu çalışmada penisilinle oluşturulan nöbet modelinde metforminin hem kronik gruplarda hem akut gruplarda farklı dozdaki (Kronik met 100 mg/kg, kronik met 200 mg/kg, akut met 100 mg/kg, akut met 200 mg/kg) uygulamalarının nöbet başlangıcını geciktirdiği, diken dalga sayısını ve genliğini azalttığı elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir. Kronik met 100 mg/kg dozdaki grupta, epileptiform aktivite diken dalga sayısı 5. Periyota kadar, penisilin grubundan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Kronik met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı 6. periyot sonuna kadar penisilin grubundan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Akut met 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı 10.periyota kadar penisilin grubundan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Akut met 200 mg/kg grubunda diken dalga sayısı 9.periyota kadar penisilin grubundan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Kronik met 100 mg/kg dozdaki grupta, epileptiform aktivite diken dalga genliği 3. Periyota kadar, penisilin grubundan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Kronik met 200 mg/kg ve Akut met 200 mg/kg dozdaki gruplarda, epileptiform aktivite diken dalga genliği 8. periyota kadar, penisilin grubundan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Akut met 100 mg/kg grubunda diken dalga genliği 10.periyot sonuna kadar penisilin grubundan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Üretan anestezisi altında sıçanlarda intrakortikal, 500 IU penisilin uygulanması, penisilin grubunda 3-5 dakika içerisinde korteks yüzeyinden kaynaklanan epileptiform aktiviteye neden olurken, akut metformin gruplarında bu değer 8-14 dakika, kronik metformin gruplarında 10-16 dakika olarak tespit edilmiştir. Penisilin gruplarında bu aktivitenin yaklaşık 35. dakikada maksimum sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlenmiştir. Penisilinle epilepsi oluşturmadan verilen akut ve kronik metformin uygulamasının hiçbir sıçanda epileptiform aktiviteye neden olmadığı görülmüştür. Bu veriler epilepsi oluşturulan ve sadece metformin verilen hayvanlarda metforminin epileptik bir etkiye sebep olmadığını göstermektedir.

Penisilin aracılığıyla oluşturulan epileptiform aktivite de kortikal piramidal hücreler etkin bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda penisilin uygulamasının hem fokal hem jeneralize nöbetlerle sonuçlandığı gösterilmiştir.[73] Penisilin modeli, epilepsinin

oluş mekanizması ile ilgili soruları cevaplamak için sıklıkla kullanılmaktadır.[247] Kortekse doğrudan uygulanan penisilin, GABA reseptörlerinde inhibisyona sebep olur ve böylece baskılanan GABA aktivitesi, beynin inhibitör sistemini etkileyerek lokal başlayan fakat jeneralize devam eden epileptiform aktiviteyi başlatır. Yapılan çalışmalar, penisilinin GABAA reseptörlerinin alt birimlerine bağlanarak hücre içi Cl^- akışını azalttığını göstermektedir.[248] Bir başka çalışmada Marangoz C. 500 IU kortikal penisilin uygulamasının kortikal GABA sistemini baskılayarak, inhibitör dengenin bozulmasıyla, artan uyarıcı aktivitenin epileptiform aktiviteye neden olabileceğini bildirmiştir.[249]

Metformin, iyi bilinen birinci basamak oral antidiyabetik bir ajan olmasına rağmen son çalışmalar, metforminin epilepsi dahil nörolojik hastalıklarda koruyucu etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda metformin ile tedavi edilen hayvanlarda, davranışsal ve bilişsel performansın arttığı gözlenmiştir.[216] Yine metformin uygulanan PTZ kaynaklı epilepsi modelinde mortalitenin azaldığını ve α-sinüklein ekspresyonunun bastırıldığı gösterilmiştir.[20,217] Diabetik hastalarda epilepsi riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir.[250] Bu nedenle, metformin, özellikle diabet ve epilepsi rahatsızlığı olan hastalar için potansiyel bir farmakolojik ajan olabilir. Metformin hem epileptik hastalarda hem de diyabet ve epilepsi komorbiditesi olan hastalarda umut vericidir. Epilepsi hastalarında uzun vadede nöbetler bilişsel bozukluklara neden olmaktadır. Deneysel epilepsi çalışmalarında metformin tedavisi epilepsiye bağlı davranış bozukluklarını düzeltmiştir.[217] Tüm bu veriler, metforminin epilepsi ile ilişkili semptomları önlemedeki potansiyel rolünü ortaya koymaktadır. Epileptogenez süreci epilepsinin tedavisi ve önlenmesi için potansiyel hedefler olarak kullanılabilen çeşitli moleküler ve hücresel değişiklikleri içerir, ancak mevcut ilaçların çoğu altta yatan patolojik koşulları etkilemeden sadece nöbeti baskılayarak işlev görür. Metforminin, epilepside gözlenen, nöronal hücre kaybı, gliozis ve apoptoz gibi epilepsiye sebep olan hücresel değişiklikleri önlediği bilinmektedir.[251,252] Metforminin ayrıca epilepsinin başlamasında ve ilerlemesinde büyük rol oynayan oksidatif stresi engellediği düşünülmektedir.[253]

Oksidatif stresin, epileptik nöbetlerin başlaması ve ilerlemesindeki rolü yaygın olarak kabul edilmiştir. Nöronal aşırı uyarılabilirlik ve aşırı serbest radikal üretiminin neden olduğu oksidatif hasar, epilepsinin başlamasını ve ilerlemesini tetiklemektedir.[38] Metforminin, lipid peroksidasyonu ve gelişmiş glikasyon son ürünleri dahil, serbest radikalleri azaltarak antioksidan aktivite gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca antioksidan

enzimler olan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon düzeylerini artırarak antioksidan etki göstermektedir.[216,217] Yapılan bir çalışmada Metformin (200 mg / kg, IP) tedavisinin, PTZ modelinde malondialdehit (MDA) seviyesindeki azalma ile indirgenmiş glutatyonun (GSH) artışıyla oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Metforminin anti-epileptik etkisinin kısmende olsa antioksidan özelliği aracılığıyla gerçekleştiği tahmin edilmektedir.[216] Diğer bir çalışmada, Metformin (200 mg / kg, i.p.) tedavisinin, PTZ modelinde MDA düzeyini azalttığı, GSH and Catalase (CAT) aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, PTZ ile indüklenen nöbetin patofizyolojisinde oksidatif stresin makul rolünü ve metforminin anti-epileptik etkisinin antioksidan özellikleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir.[217] Yapılan başka bir çalışmada uterusta VPA'ya maruz kalan sıçanlara doğum sonrası metformin uygulanması, PFC'de (prefrontal cortex) katalaz aktivitesini 1.87 kat, SOD aktivitesini hipokampusta 1.55 kat ve PFC'de 2.08 kat GSH düzeyini hipokampusta 1.68 kat ve PFC'de 2.63 kat artırmıştır.[254] Başka bir çalışmada metforminin epileptik farelerde kaspaz 3 ve 9 ekspresyonunu azaltarak apoptozisi engellediği gösterilmiştir.[255]

Mevcut çalışmada antioksidan aktiviteyi belirlemek için kan serum örnekleri çalışılmıştır. Kronik sadece met 200 grubunda serum katalaz değeri penisilin, akut met 100, akut met 200, akut sadece met 200, kronik met 100, kronik met 200 gruplarından istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazladır. Akut met 100, akut met 200, akut sadece met 200, kronik met 200 gruplarında serum katalaz değeri penisilin grubundan sayısal olarak fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Akut sadece met 200 grubunda serum GPx değeri kronik met 100, kronik met 200, kronik sadece met 200 ve penisilin gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olarak fazladır. Akut met 100, akut met 200 gruplarında serum GPx değeri penisilin grubundan sayısal olarak fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Akut met 200 grubunda serum SOD seviyesi; kronik met 200 ve kronik sadece met 200 grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksektir. P değerleri sırasıyla p=0,009; p=0,007. Akut Met 200 grubunda serum SOD seviyesi penisilin grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Elde ettiğimiz kan serum antioksidan enzim değerlerimiz ile literatürlerde gösterilen doku antioksidan enzim düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde metforminin antoksidan enzim faaliyetlerini artırdığını ve kısmi olarak epilepsi gelişimini geciktirdiğini söyleyebiliz.

Ayrıca epilepsi hastalarında ve hayvan modellerinde inflamatuar süreçlerin aktivasyonunu ve nöronal uyarılabilirliği etkilemek için hem doğrudan hem de dolaylı

olarak glia ve nöronlar üzerinde etkili olan birkaç inflamatuar mediyatörün epileptojenik etkisini ileri süren çalışmalar vardır.[256] Bu çalışmalarda, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların ve diğer antiinflamatuvar moleküllerin epilepsi hayvan modellerinde, epileptik ve epileptojenik sonuçlar üzerindeki yararlı etkileri ile daha da güçlendirilmiştir.[257,258] Benzer şekilde, çeşitli çalışmalar, metforminin, Phospho-IkBα, tümör nekroz faktör α (TNF-α), interlökin 1 beta (IL-1β), IL-6 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere endojen proinflamatuar mediyatörlerin salınımını ve üretimini azalttığını göstermiştir.[259,260] Limbik beyin bölgesinden ve hipokampal CA1 / CA3 alt bölgesinden seçici nöron kaybı, epilepsi hastalarında ve epilepsinin hayvan modellerinde kaydedilen başlıca nörobiyolojik özelliktir. TLE'li hastaların üçte ikisinde nöbetler, geniş nöronal kayıp alanları olan hipokampus, amigdala ve piriform korteksteki odaklardan kaynaklanır.[215] Bu, epilepside nörodejenerasyonun olası rolünü gösterir. Metforminin, mikroglia aktivasyon aracılı inflamasyonun, NF-κB ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolu inhibisyonu yoluyla nöronal kaybı önlediği bildirilmektedir.[261] Beynin Hipokampus bölgesinden salınan nörotrofik faktör olan BDNF'nin aşırı salgılanması epileptogenezi artırır. Metformin tedavisi BDNF ve reseptörünün aşırı ekspresyonunu azaltır.[19] Metforminin gözlenen antiepileptik etkisi, belirtilen değişikliklerin tümü veya bir kısmı üzerindeki etkisinin bir sonucu olabilir. Bu nedenle, moleküler apoptoza ve nöroinflamasyona yönelik terapötik yaklaşım, epilepside potansiyel olarak nöroprotektif rol oynayan yeni bir alan olabilir.[218]

Mevcut çalışmada ayrıca kronik gruplarda metforminin vücut ağırlığı değişimi üzerine etkileride araştırılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda metforminin obezite ve ilişkili bozukluklar için potansiyel bir tedavi edici ajan olabileceği bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, polikistik over sendromlu kadınlara, 6 ay boyunca günde iki kez 850 mg metformin verilmiştir. Bu süre zarfında, plasebo grubundakilerden beklendiği gibi kilo ve kan şekerinde artışlar belirlenmişken, metformin alan grupta, kilo ve kan şekerinde önemli düşüşler gözlenmiştir.[262] Modern antipsikotik ilaçlardan olan Olanzapin, aripiprazol, risperidon ve ketiapin verilen hastalarda metforminin vücut ağırlığını, vücut kitle indeksini (VKİ) ve insülin direncini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Söz konusu antipsikotik ilaçların yan etkileri olan hızlı kilo alımı, insülin duyarlılığının kaybı gibi patolojik durumları metformin düzeltmektedir.[263] Obez olan sağlıklı 10-16 yaşındaki bir grupta yapılan çalışmada, 18 ay boyunca günde 2000 mg metformin alan grupta yağ kütlesinde azalmalar olmuştur. Aksine, plasebo

grubunda yağ kütlesinde artış meydana gelmiştir. Diyabetik olmayan kişilerde, metforminin kilo kaybı üzerinde zayıf ancak faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.[161] Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular metformin alan grupların sayısal olarak diğer gruplara göre kilo alımını azaltmıştır ancak bu durum istatistiksel olarak diğer gruplara göre anlamlı değildir. Bu durum deney süresinin kısa olmasından, sıçanların obez yada diyabetik olmamasından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmadan ve literatürdeki diğer çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda metforminin, AMPK aktivasyonu, mTOR yolağının bloklanması, antioksidan enzim aktivitesinin artırılması, BDNF, TrkB seviyelerinin ve alfa-sinükleinin düzeyinin ve proinflamatuarların azaltılması, apoptotik nöronal hücre ölümünü engellemesi yoluyla epilepsiyi engelleyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda metformin, penisilinle oluşturulmuş epilepsi modelinde nöbet başlangıç latensini uzatırken, diken dalga sayısı ve genliğini azalttığı ve antioksidan enzimleri artırabileceği sonucuna varılmıştır. Metforminin güvenlik profilinin iyi olması epileptik nöbeti hafifletmesi, serbest radikal düzeyini azaltması, antioksidan sistemi güçlendirmesi ilacın epilepsi tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak, metforminin epilepside uzun süreli etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için daha fazla deneysel, preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy. Erişim Tarihi:29.06.2020.
2. 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. doi:10.1016/j.braindev.2017.02.002
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE,Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-1523. doi:10.1111/epi.13121
4. Paudel YN, Shaikh MF, Shah S, Kumari Y, Othman I. Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: Implication for therapy. Eur J Pharmacol. 2018;837:145-155. doi:10.1016/j.ejphar.2018.08.020
5. Asadollahi M, Atazadeh M, Noroozian M. Seizure in Alzheimer's Disease: An Underestimated Phenomenon. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2019;34(2):81-88. doi:10.1177/1533317518813551
6. Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, Sontheimer H. Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. Nat Rev Neurosci. 2019;20(5):282-297. doi:10.1038/s41583-019-0126-4
7. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. Neuropharmacology. 2013;69:16-24. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.04.004
8. Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? Epilepsia. 2005;46 (SUPPL. 10):24-30. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00354.x
9. Sharon S. McDaniel and Michael Wong. Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in preventing epileptogenesis. 2011;497(3):231-239. doi:10.1016/j.neulet.2011.02.037.Therapeutic
10. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, Engel Jr J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI,Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe m, Wiebe S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550

11. Łukawski K, Andres-Mach M, Czuczwar M, Łuszczki JJ, Kruszyński K, Czuczwar SJ. Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. Pharmacol Reports. 2018;70(2):284-293. doi:10.1016/j.pharep.2017.07.012
12. Nirwan N, Vyas P, Vohora D. Animal models of status epilepticus and temporal lobe epilepsy: A narrative review. Rev Neurosci. 2018;29(7):757-770. doi:10.1515/revneuro-2017-0086
13. Kaminski RM, Rogawski MA, Klitgaard H. The Potential of Antiseizure Drugs and Agents that Act on Novel Molecular Targets as Antiepileptogenic Treatments. Neurotherapeutics. 2014;11(2):385-400. doi:10.1007/s13311-014-0266-1
14. B. L. Clossen and D. S. Reddy. Novel therapeutic approaches for disease-modification of epileptogenesis for curing epilepsy. Biochim Biophys Acta. 2017;1863(6):1519-1538. doi:10.1016/j.bbadis.2017.02.003.
15. Yimer EM, Surur A, Wondafrash DZ, Gebre AK. The effect of metformin in experimentally induced animal models of epileptic seizure. Behav Neurol. 2019;2019. doi:10.1155/2019/6234758
16. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. Diabetologia. 2017;60(9):1586-1593. doi:10.1007/s00125-017-4336-x
17. Wróbel MP, , Bogdan Marek , Dariusz Kajdaniuk , Dominika Rokicka , Aleksandra Szymborska-Kajanek KS. Metformin — a new old drug. Endokrynolol Pol. 2017;68(4):482-495. doi:10.5603/EP
18. Harmancı A, Gürlek A. Eski İlaç , Eski ve Yeni Kullanımları: Metformin. Dahili Tıp Bilim Derg. 2005;12(1):29-37.
19. Mehrabi S, Sanadgol N, Barati M, Shahbazi A, Vahabzadeh G, Barzroudi M, Seifi M, Gholipourmalekabadi M, Golab F. Evaluation of metformin effects in the chronic phase of spontaneous seizures in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. Metab Brain Dis. 2018;33(1):107-114. doi:10.1007/s11011-017-0132-z
20. Yang Y, Zhu B, Zheng F, Li Y, Zhang Y, Hu Y, Wang X. Chronic metformin treatment facilitates seizure termination. Biochem Biophys Res Commun. 2017;484(2):450-455. doi:10.1016/j.bbrc.2017.01.157
21. League I, Epilepsy A. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy: Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy.Epilepsia.1993;34(4):592-596. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x

22. Engel J. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia. 2006;47(9):1558-1568. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
23. Barragán Pérez E. Epilepsy and related psychiatric conditions. IACAPAP Textb Child Adolesc Ment Heal. Published online 2012:1-13. http://iacapap.org/wp-content/uploads/I.2-EPILEPSY-072012.pdf
24. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. Epilepsy Behav. 2010;17(1):103-108. doi:10.1016/j.yebeh.2009.10.023
25. Sidiropoulou K, Diamantis A, Magiorkinis E. Hallmarks in 18th- and 19th-century epilepsy research. Epilepsy Behav. 2010;18(3):151-161. doi:10.1016/j.yebeh.2010.04.004
26. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. Epilepsy Res Treat. 2014;2014:1-13. doi:10.1155/2014/582039
27. Chirchiglia D, Chirchiglia P. Epilepsy over the centuries: a disease survived at the time. Neurol Sci. 2020;41(5):1309-1313. doi:10.1007/s10072-019-04214-6
28. Wiebe S, Perucca E, Moshe S. The ILAE at 110—Reflections on the last decade. Epilepsia Open. 2019;4(2):247-253. doi:10.1002/epi4.12340
29. Bell GS, Sander JW. CPD - Education and self-assessment. The epidemiology of epilepsy: The size of the problem. Seizure. 2001;10(4):306-316. doi:10.1053/seiz.2001.0584
30. Sadr SS, Javanbakht J, Javidan AN, Ghaffarpour M, Khamse S, Naghshband Z. Descriptive epidemiology: Prevalence, incidence, sociodemographic factors, socioeconomic domains, and quality of life of epilepsy: An update and systematic review. Arch Med Sci. 2018;14(4):717-724. doi:10.5114/aoms.2016.60377
31. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity - The worldwide prevalence of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(7):958-962. doi:10.1111/epi.12605
32. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia. 2011;52(6):1052-1057. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x
33. Manford M. Recent advances in epilepsy. J Neurol. 2017;264(8):1811-1824. doi:10.1007/s00415-017-8394-2

34. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
35. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WE, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe 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. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
36. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, Simon Harvey A, Kuzniecky R, Hertz Pannier L, Gilbert Vezina L. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. Epilepsia. 2009;50(9):2147-2153. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x
37. Lapalme-Remis S, Cascino GD. Imaging for Adults with Seizures and Epilepsy. Contin Lifelong Learn Neurol. 2016;22(5):1451-1479. doi:10.1212/CON.0000000000000370
38. Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. Expert Rev Neurother. 2018;18(5):427-434. doi:10.1080/14737175.2018.1465410
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, Williams TC, Casalaz DM, Yendle S, Linder I, Lev D, Lerman-Sagie T, Malone S, Bassan H, Goldberg-Stern H, Stanley T, Hayman M, Calvert S, Korczyn AD, Shevell M, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. Epilepsia. 2015;56(7):1071-1080. doi:10.1111/epi.13020
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, Provini F, Scheffer IE,Tassi L, Vignatelli L, Bassetti C, Cirignotta F, Derry C, Gambardella A. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology. 2016;86(19):1834-1842. doi:10.1212/WNL.0000000000002666
41. Abad RSC, Sanmartí Vilaplana FX, Serratosa JM. Genetic causes of epilepsy. Neurologist. 2007;13(6 SUPPL. 1):47-51. doi:10.1097/NRL.0b013e31815bb07d
42. Hildebrand MS, Dahl HHM, Damiano JA, Smith RJH, Scheffer IE, Berkovic SF. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. J Med Genet. 2013;50(5):271-279. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101448

43. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy HHS Public Access. Acta Neuropathol. 2016;131(2):211-234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5
44. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. 2012;8(7):380-390. doi:10.1038/nrneurol.2012.99.Neuronal
45. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670
46. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Res. 2018;139(July 2017):73-79. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015
47. Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25(2):306-321. doi:10.1212/CON.0000000000000707
48. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Response: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [4]. Epilepsia. 2005;46(10):1701-1702. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00273_4.x
49. Carl E. Stafstrom. CarmantLionel. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(a022426):doi:10.1101/cshperspect.a022426.
50. 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. doi:10.1177/0883073809338152
51. Akyüz E, Mega Tiber P. İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalları ve Epilepsi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2017;14(2):141-149.
52. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Mechanisms of the Occurrence of Epilepsy. Konuralp Tıp Derg. 2011;3(3):42-45.
53. 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. doi:10.1007/s12031-018-1081-7

54. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 23rd ed. (Gökbel H, ed.). Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.
55. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, Scheffer IE, Berkovic SF, Mulley JC. The role of neuronal GABAA receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. Neurosci Lett. 2009;453(3):162-165. doi:10.1016/j.neulet.2009.02.038
56. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. Lancet Neurol. 2002;1(4):212. doi:10.1016/S1474-4422(02)00098-4
57. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(6):1-18. doi:10.1101/cshperspect.a022426
58. Üzüm G. Epileptik nöbet oluşumunda hücresel mekanizmalar. İstTıp Fak Mecmuası. 1998;61(4):512-516.
59. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. Epilepsy Res. 2006;71(1):1-22. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.05.012
60. Smith QR. Glutamate and Glutamine in the Brain. J Nutr. 2000;130(June):1016-1022.
61. 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. J Neuropathol Exp Neurol. 2000;59(1):1-10.
62. Ure J, Baudry M, Perassolo M. Metabotropic glutamate receptors and epilepsy. J Neurol Sci. 2006;247(1):1-9. doi:10.1016/j.jns.2006.03.018
63. Barrett KE, Barman SM, Boitano S BH. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 24th ed. (Hakkı Gökbel, ed.). Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
64. Saini J, Dutta M. Epilepsy classification using optimized artificial neural network.Neurol Res. 2018;40(11):982-994. doi:10.1080/01616412.2018.1508544
65. Sethi NK, Rapaport BS, Solomon GE. An audit of continuous EEG monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit. J Clin Neurophysiol. 2014;31(5):416-417. doi:10.1097/WNP.0000000000000072
66. Benbadis SR. What type of EEG (or EEG-video) does your patient need? Expert Rev Neurother. 2015;15(5):461-464. doi:10.1586/14737175.2015.1029918

67. Shahriari Y. Besio W, Hosni SI, Zisk AH SB. Neural Interface Engineering. (Guo L, ed.). Springer International Publishing; 2020. doi:10.1007/978-3-030-41854-0
68. E. Niedermeyer and F. L. da Silva. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. (Lippincott Williams &, Wilkins, eds.).; 2005.
69. Campisi P, Rocca D La. Brain waves for automatic biometric-based user recognition. IEEE Trans Inf Forensics Secur. 2014;9(5):782-800. doi:10.1109/TIFS.2014.2308640
70. Korotchikova I, Connolly S, Ryan CA, Murray DM, Temko A, Greene BR, Boylan GB. EEG in the healthy term newborn within 12 hours of birth. Clin Neurophysiol. 2009;120(6):1046-1053. doi:10.1016/j.clinph.2009.03.015
71. 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. doi:10.5815/ijisa.2015.06.05
72. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(1):68-82. doi:10.1038/nrd2997
73. Akdogan I, Goksin N. Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus,Underlying Mechanisms of Epilepsy. Croat InTech. Published online 2011:269-282. doi:10.5772/19928
74. Andres-Mach M, Fike JR, Łuszczki JJ. Neurogenesis in the epileptic brain: A brief overview from temporal lobe epilepsy. Pharmacol Reports. 2011;63(6):1316-1323. doi:10.1016/s1734-1140(11)70696-x
75. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(10):757-776. doi:10.1038/nrd4126
76. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Deneysel epilepsi modelleri Models of experimental epilepsy. Klin Den Ar Derg. 2011;2(1):118-123.
77. Walker A JH. Convulsive factor in commercial penicillin. Arch Surg. 1945;50:69-79.
78. Zhu X, Chen Y, Du Y, Wan Q, Xu Y, Wu J. Astragaloside IV attenuates penicillin-induced epilepsy via inhibiting activation of the MAPK signaling pathway. Mol Med Rep. 2018;17(1):643-647. doi:10.3892/mmr.2017.7896

79. Osharina V, Aarabi A, Manoochehri M, Mahmoudzadeh M, Wallois F. Hemodynamic Changes Associated with Interictal Spikes Induced by Acute Models of Focal Epilepsy in Rats: A Simultaneous Electrocorticography and Near-Infrared Spectroscopy Study. Brain Topogr. 2017;30(3):390-407. doi:10.1007/s10548-016-0541-z
80. Akdogan I, Adiguzel E, Yilmaz I, Ozdemir MB, Sahiner M, Tufan AC. Penicillin-induced epilepsy model in rats: Dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. Brain Res Bull. 2008;77(4):172-177. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.08.001
81. Avoli M. Feline generalized penicillin epilepsy. Ital J Neurol Sci. 1995;16(1-2):79-82. doi:10.1007/BF02229078
82. 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(55):298–309.
83. Twyman R, Green R, Macdonald R. Kinetics of open channel bock by penicillin of single GABA. J Physiol. 1992;445:97-127.
84. Matsumoto H, Marsan CA. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy:Ictal manifestations. Exp Neurol. 1964;9(4):305-326. doi:10.1016/0014-4886(64)90026-3
85. Crépel V, Mulle C. Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. Curr Opin Pharmacol. 2015;20:83-88. doi:10.1016/j.coph.2014.11.012
86. Tangül Şan, Serap Şirvancı, Emsal Salık Fe, Şule Çetinel, Hasan Yananlı Filiz Onat. İntrahipokampal Kainik Asit Uygulanmış Sıçanlarda Işık Mikroskopi Çalışması. Epilepsi. 2001;7(1-2):9-16.
87. Schwob JE, Fuller T, Price JL OJ. Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid: a histological study. Neuroscience. 1980;5:991-104.
88. Furtinger S, Bettler B, Sperk G. Altered expression of GABAB receptors in the hippocampus after kainic-acid-induced seizures in rats. Mol Brain Res. 2003;113(1-2):107-115. doi:10.1016/S0169-328X(03)00097-4
89. Sperk G. Kainic acid seizures in the rat. Prog Neurobiol. 1994;42(1):1-32. doi:10.1016/0301-0082(94)90019-1

90. Goddard G V., McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp Neurol. 1969;25(3):295-330. doi:10.1016/0014-4886(69)90128-9
91. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. Prog Neurobiol. 2004;73(1):1-60. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.03.009
92. Zhu X, Dong J, Shen K, Bai Y, Zhang Y, Lv X, Chao J, Yao H. NMDA receptor NR2B subunits contribute to PTZ-kindling-induced hippocampal astrocytosis and oxidativestress.BrainResBull.2015;114:70-78. doi:10.1016/j.brainresbull.2015.04.002
93. Malhotra J, Gupta YK. Effect of adenosine receptor modulation on pentylenetetrazole-induced seizures in rats. Br J Pharmacol. 1997;120(2):282-288. doi:10.1038/sj.bjp.0700869
94. Lo W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 2002;50:105-123.
95. Erdoğan F, Küçük A, Gölgeli A. The Assesment of The Features of Seizures and EEG in Pentylenetetrazol-induced Kindling. JNeurolSci[Turk]. 2006;23:(2)(7):84-92.
96. Hansen SL, Sperling BB, Sánchez C. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2004;28(1):105-113. doi:10.1016/j.pnpbp.2003.09.026
97. Ali A, Ahmad FJ, Pillai KK, Vohora D. Amiloride protects against pentylenetetrazole-induced kindling in mice. Br J Pharmacol. 2005;145(7):880-884. doi:10.1038/sj.bjp.0706291
98. Dhir A. Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. Curr Protoc Neurosci. 2012;1(SUPPL.58):1-12. doi:10.1002/0471142301.ns0937s58
99. Patsoukis N, Zervoudakis G, Panagopoulos NT, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA. Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure. Neurosci Lett. 2004;357(2):83-86. doi:10.1016/j.neulet.2003.10.080

100. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44-84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
101. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160(1):1-40. doi:10.1016/j.cbi.2005.12.009
102. Ramalingam M, Kim SJ. Reactive oxygen/nitrogen species and their functional correlations in neurodegenerative diseases. J Neural Transm. 2012;119(8):891-910. doi:10.1007/s00702-011-0758-7
103. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012. doi:10.1155/2012/428010
104. Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: Implications for cell death. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:143-183. doi:10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105122
105. Aguiar CCT, Almeida AB, Arajo PVP, Abreu RNDC, Chaves EMC, Vale OCD, Macedo DS, Woods DJ, Fonteles MMF. Oxidative stress and epilepsy: Literature review. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012. doi:10.1155/2012/795259
106. Waldbaum S, Patel M. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 2010;88(1):23-45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.09.020
107. Liochev SI, Fridovich I. The Haber-Weiss cycle - 70 years later: An alternative view [1]. Redox Rep. 2002;7(1):55-57. doi:10.1179/135100002125000190
108. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. The Role of Reactive Species in Epileptogenesis and Influence of Antiepileptic Drug Therapy on Oxidative Stress. Curr Neuropharmacol. 2012;10(4):328-343. doi:10.2174/1570159x11209040328
109. H.-Y. Yun, V. L. Dawson and TMD. “Neurobiology of nitric oxide.” Crit Rev Neurobiol. 1996;10(3-4):291-316. doi:10.1615 / CritRevNeurobiol.v10.i3-4.20
110. J. Emerit,M. Edeas, and F. Bricaire. “Neurodegenerative disease and oxidative stress,.” Biomed Pharmacother. 2004;58(1):39-46.
111. Nava-Ruiz C, Méndez-Armenta M, Ríos C. Lead neurotoxicity: Effects on brain nitric oxide synthase. J Mol Histol. 2012;43(5):553-563. doi:10.1007/s10735-012-9414-2
112. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systeme. Toxicol Pathol. 2002;30(6):620-650. doi:10.1080/0192623029016672

113. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: Structure, function and inhibition. Biochem J. 2001;357(3):593-615. doi:10.1042/0264-6021:3570593
114. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: Biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(8):662-680. doi:10.1038/nrd2222
115. Méndez-Armenta M, Nava-Ruíz C, Juárez-Rebollar D, Rodríguez-Martínez E, Yescas Gómez P. Oxidative stress associated with neuronal apoptosis in experimental models of epilepsy. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014. doi:10.1155/2014/293689
116. S. Waldbaum and M. Patel. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? Bone. 2010;42(6):449-455. doi:10.1007/s10863-010-9320-9.
117. B. Halliwell and J. Gutteridge. “Cellular response to oxidative stress: adaptation, damage, repair, senescence and death,.” In: In FreeRadical in Biology AndMedicine. 4th ed. ; 2007:187-267.
118. Cardenas-Rodriguez N, Huerta-Gertrudis B, Rivera-Espinosa L, Montesinos-Correa H, Bandala C, Carmona Aparicio L, Coballase-Urrutia E. Role of oxidative stress in refractory epilepsy: Evidence in patients and experimental models. Int J Mol Sci. 2013;14(1):1455-1476. doi:10.3390/ijms14011455
119. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, BachJH, Hong JS, Yoneda Y, Kim HC. Role of oxidative stress in epileptic seizures. Neurochem Int. 2011;59(2):122-137. doi:10.1016/j.neuint.2011.03.025
120. Cock H. The role of mitochondria in status epilepticus. Epilepsia. 2007;48(SUPPL. 8):24-27. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01341.x
121. Puttachary S, Sharma S, Stark S, Thippeswamy T. Seizure-induced oxidative stress in temporal lobe epilepsy. Biomed Res Int. 2015;2015. doi:10.1155/2015/745613
122. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.2005;827(1):65-75. doi:10.1016/j.jchromb.2005.04.023
123. Patel M, Liang LP, Roberts LJ. Enhanced hippocampal F2-isoprostane formation following kainate-induced seizures. J Neurochem. 2001;79(5):1065-1069. doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00659.x

124. Ilhan A, Iraz M, Kamisli S, Yigitoglu R. Pentylenetetrazol-induced kindling seizure attenuated by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in mice. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2006;30(8):1504-1510. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.05.013
125. Rola R, Świader M, Czuczwar SJ. Electroconvulsions elevate the levels of lipid peroxidation products in mice. Pol J Pharmacol. 2002;54(5):521-524.
126. Stuart G. Jarretta, Li-Ping Lianga, Jennifer L. Hellierb, Kevin J. Staleyc and MP. Mitochondrial DNA damage and impaired base excision repair during epileptogenesis. Neurobiol Dis. 2008;30(1):130-138. doi:10.1016/j.nbd.2007.12.009. Mitochondrial
127. Liang LP, Patel M. Mitochondrial oxidative stress and increased seizure susceptibility in Sod2-/+ mice. Free Radic Biol Med. 2004;36(5):542-554. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.029
128. Barros DO, Xavier SML, Barbosa CO, Silva RF, Freitas RLM, Maia FD,Oliveira AA, Freitas RM, Takahashi RN. Effects of the vitamin E in catalase activities in hippocampus after status epilepticus induced by pilocarpine in Wistar rats. Neurosci Lett. 2007;416(3):227-230. doi:10.1016/j.neulet.2007.01.057
129. Carmona-Aparicio L, Pérez-Cruz C, Zavala-Tecuapetla C, Granados-Rojas L, Rivera Espinosa L, Montesinos-Correa H, Hernandez Damian J, Pedraza-Chaverri J, Sampieri A, Coballase Urrutia E, Cardenas-Rodriguez N. Overview of Nrf2 as therapeutic target in epilepsy. Int J Mol Sci. 2015;16(8):18348-18367. doi:10.3390/ijms160818348
130. Vandresen-Filho S, Martins WC, Bertoldo DB, Mancini G, De Bem AF, Tasca CI. Cerebral cortex, hippocampus, striatum and cerebellum show differential susceptibility to quinolinic acid-induced oxidative stress. Neurol Sci. 2015;36(8):1449-1456. doi:10.1007/s10072-015-2180-7
131. Akarsu S, Yilmaz S, Ozan S, Kurt A, Benzer F, Gurgoze MK. Effects of Febrile and Afebrile Seizures on Oxidant State in Children. Pediatr Neurol. 2007;36(5):307-311. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.010
132. Morimoto M, Satomura S, Hashimoto T, Ito E, Kyotani S. Oxidative Stress Measurement and Prediction of Epileptic Seizure in Children and Adults With Severe Motor and Intellectual Disabilities. J Clin Med Res. 2016;8(6):437-444. doi:10.14740/jocmr2534w

133. Chen S Der, Yw Chang A, Chuang YC. The potential role of mitochondrial dysfunction in seizure-associated cell death in the hippocampus and epileptogenesis. J Bioenerg Biomembr. 2010;42(6):461-465. doi:10.1007/s10863-010-9321-8
134. Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: Cause and consequence of epileptic seizures. Free Radic Biol Med. 2004;37(12):1951-1962. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.08.021
135. Zsurka G, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders with epileptic phenotypes. J Bioenerg Biomembr. 2010;42(6):443-448. doi:10.1007/s10863-010-9314-7
136. Zsurka G, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction and seizures: The neuronal energy crisis. Lancet Neurol. 2015;14(9):956-966. doi:10.1016/S1474-4422(15)00148-9
137. J.M. Mate´s. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. Toxicology. 2000;153(1-3):83-104. doi:10.1111/are.13248
138. R. Dringen, J. M. Gutterer and JH. "Glutathione metabolism Astrocytes, in brain: Metabolic interaction between Species, and neurons in the defense against reactive oxygen. Eur J Biochem. 267(16):4912–4916.
139. Briner W. The role of metal regulatory proteins in brain oxidative stress: A tutorial. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012. doi:10.1155/2012/981561
140. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. ACS Symp Ser. 2011;1083:1-37. doi:10.1021/bk-2011-1083.ch001
141. Costa Marques TH, Santos De Melo CH, Fonseca De Carvalho RB, Costa LM, De Souza AA, David JM, De Lima DavidJP, De Freitas RM. Phytochemical profile and qualification of biological activity of an isolated fraction of bellis perennis. Biol Res. 2013;46(3):231-238. doi:10.4067/S0716-97602013000300002
142. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, acuna Castroviejo DA. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. J Pineal Res. 1995;18(1):1-11. doi:10.1111/j.1600-079X.1995.tb00133.x

143. Ben-Menachem E, Kyllerman M, Marklund S. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. Epilepsy Res. 2000;40(1):33-39. doi:10.1016/S0920-1211(00)00096-6
144. Yürekli VA, Nazıroğlu M. Selenium and topiramate attenuates blood oxidative toxicity in patients with epilepsy: A clinical pilot study. Biol Trace Elem Res. 2013;152(2):180-186. doi:10.1007/s12011-013-9616-9
145. Hamed SA, Abdellah MM, El-Melegy N. Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients. J Pharmacol Sci. 2004;96(4):465-473. doi:10.1254/jphs.FPJ04032X
146. D. Deepa, B. Jayakumari and SVT. "Lipid peroxidation in women with epilepsy," vol. 11, no. 1, pp. 44–46, 2008. Ann Indian Acad Neurol. 2008;11(1):44-46.
147. Bae YS, Oh H, Rhee SG, Yoo Y Do. Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. Mol Cells. 2011;32(6):491-509. doi:10.1007/s10059-011-0276-3
148. Chen D, Lu Y, Yu W, Luo J, Xiao Z, Xiao F, Wang X. Clinical value of decreased superoxide dismutase 1 in patients with epilepsy. Seizure. 2012;21(7):508-511. doi:10.1016/j.seizure.2012.05.003
149. Santos LFL, Freitas RLM, Xavier SML, Saldanha GB, Freitas RM. Neuroprotective actions of vitamin C related to decreased lipid peroxidation and increased catalase activity in adult rats after pilocarpine-induced seizures. Pharmacol Biochem Behav. 2008;89(1):1-5. doi:10.1016/j.pbb.2007.10.007
150. Tejada S, Sureda A, Roca C, Gamundí A, Esteban S. Antioxidant response and oxidative damage in brain cortex after high dose of pilocarpine. Brain Res Bull. 2007;71(4):372-375. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.10.005
151. Pérez-Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: An application of the Phenol-Explorer database. Eur J Clin Nutr. 2010;64:S112-S120. doi:10.1038/ejcn.2010.221
152. Branco C dos S, Scola G, Rodrigues AD, Cesio V, Laprovitera M, Heinzen H, Santos dos MT, Fank B, Freitas SCV, Coitinho AS, Salvador M. Anticonvulsant, neuroprotective and behavioral effects of organic and conventional yerba mate (Ilex paraguariensis St. Hil.) on pentylenetetrazol-induced seizures in Wistar rats. Brain Res Bull. 2013;92:60-68. doi:10.1016/j.brainresbull.2012.11.008

153. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage: Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. Ann N Y Acad Sci. 2001;939:200-215. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03627.x
154. Mohanan P V., Yamamoto HA. Preventive effect of melatonin against brain mitochondria DNA damage, lipid peroxidation and seizures induced by kainic acid. Toxicol Lett. 2002;129(1-2):99-105. doi:10.1016/S0378-4274(01)00475-1
155. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2014;37(1):14-80.
156. Bailey CJ, Day C. Metformin: Its botanical background. Pract Diabetes Int. 2004;21(3):115-117. doi:10.1002/pdi.606
157. Witters LA. The blooming of the French lilac. J Clin Invest. 2001;108(8):1105-1107. doi:10.1172/JCI14178
158. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015;58(3):429-442. doi:10.1007/s00125-014-3460-0
159. Maniar K, Moideen A, Mittal A, Patil A, Chakrabarti A, Banerjee D. A story of metformin-butyrate synergism to control various pathological conditions as a consequence of gut microbiome modification: Genesis of a wonder drug? Pharmacol Res. 2017;117:103-128. doi:10.1016/j.phrs.2016.12.003
160. Adak T, Samadi A, Ünal AZ, Sabuncuoğlu S. A reappraisal on metformin. Regul Toxicol Pharmacol.2018;92 (December 2017):324-332. doi:10.1016/j.yrtph.2017.12.023
161. Kim EK, Lee SH, Jhun JY, Byun JK, Jeong JH, Lee SY, Kim JK, Choi JY,Cho ML. Metformin prevents fatty liver and improves balance of white/brown adipose in an obesity mouse model by inducing FGF21. Mediators Inflamm. 2016;2016. doi:10.1155/2016/5813030
162. Li Gong, Sriji Goswami, Kathleen M. Giacomini, Russ B. Altman and TEK. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics. 2012;22(11):820-827. doi:10.1097/FPC.0b013e3283559b22.

163. Owen Mr, Doran E, Halestrap Ap. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. Biochem J. 2000;348(3):607-614. doi:10.1042/bj3480607
164. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017;60(9):1577-1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z
165. O'Neill LAJ, Grahame Hardie D. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. Nature. 2013;493(7432):346-355. doi:10.1038/nature11862
166. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. J Diabetes Investig. 2015;6(6):600-609. doi:10.1111/jdi.12328
167. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, Prigaro BJ, Wood JL, Bhanot S, MacDonald MJ, Jurczak MJ, Camporez JP, Lee HY, Cline GW, Samuel VT, Kibbey RG, Shulman GI. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature. 2014;510(7506):542-546. doi:10.1038/nature13270
168. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. Nature. 2013;494(7436):256-260. doi:10.1038/nature11808
169. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JHB. Metformin and the intestine. Diabetologia. 2008;51(8):1552-1553. doi:10.1007/s00125-008-1053-5
170. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, WhonTW, Lee MS, Bae JW. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. Gut. 2014;63(5):727-735. doi:10.1136/gutjnl-2012-303839
171. Derrien M, Van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Müller M, de Vos WM. Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader Akkermansia muciniphila. Front Microbiol. 2011;2(AUG):1-14. doi:10.3389/fmicb.2011.00166
172. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From mechanisms of action to therapies. Cell Metab. 2014;20(6):953-966. doi:10.1016/j.cmet.2014.09.018
173. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2548-2556. doi:10.1210/jc.2004-0395

174. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: The evidence today. Diabetes Metab. 2003;29(4 II):6528-6235. doi:10.1016/s1262-3636(03)72785-2
175. Patel R, Shah G. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2017;33(9):1545-1557. doi:10.1080/03007995.2017.1279597
176. Naderpoor N, Shorakae S, De Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2015;21(5):560-574. doi:10.1093/humupd/dmv025
177. Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. Pediatr Diabetes. 2017;18(1):10-16. doi:10.1111/pedi.12473
178. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. Endocr Rev. 1997;18(6):774-800. doi:10.1210/edrv.18.6.0318
179. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. Fertil Steril. 2001;75(2):310-315. doi:10.1016/S0015-0282(00)01675-7
180. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, Sikora J. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Curr Pharm Des. 2017;23(17):2532-2550. doi:10.2174/1381612822666161201152941
181. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Simith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the american heart association. Circulation. 1999;100(10):1134-1146. doi:10.1161/01.CIR.100.10.1134
182. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. Diabetologia. 2014;57(4):660-671. doi:10.1007/s00125-014-3171-6

183. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure systematic review of observational studies involving 34 000 patients. Circ Hear Fail. 2013;6(3):395-402. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
184. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JAM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. Circulation. 2005;111(5):583-590. doi:10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1
185. Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. Minireview: Malonyl CoA, AMP-Activated Protein Kinase, and Adiposity. Endocrinology. 2003;144(12):5166-5171. doi:10.1210/en.2003-0849
186. Zhang L, He H, Balschi JA. Metformin and phenformin activate AMP-activated protein kinase in the heart by increasing cytosolic AMP concentration. Am J Physiol-HearCircPhysiol.2007;293(1):457-466. doi:10.1152/ajpheart.00002.2007
187. Lu Q, Li X, Liu J, Sun X, Rousselle T, Ren D, Tong N, Li J. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. Biosci Rep. 2019;39(2):1-15. doi:10.1042/BSR20181995
188. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJM, BestermannWH, Tian R, Lefer DJ. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS- mediated signaling. Diabetes. 2008;57(3):696-705. doi:10.2337/db07-1098
189. McCarty MF. AMPK activation as a strategy for reversing the endothelial lipotoxicity underlying the increased vascular risk associated with insulin resistance syndrome. Med Hypotheses. 2005;64(6):1211-1215. doi:10.1016/j.mehy.2004.01.042
190. Gao F, Chen J, Zhu H. A potential strategy for treating atherosclerosis: Improving endothelial function via amp-activated protein kinase. Sci China Life Sci. 2018;61(9):1024-1029. doi:10.1007/s11427-017-9285-1
191. Gopoju R, Panangipalli S, Kotamraju S. Metformin treatment prevents SREBP2-mediated cholesterol uptake and improves lipid homeostasis during oxidative stress-induced atherosclerosis. Free Radic Biol Med. 2018;118:85-97. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.031

192. Anfosso F, Chomiki N, Alessi MC, Vague P, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in the human hepatoma cell line Hep G2 metformin inhibits the stimulating effect of insulin. J Clin Invest. 1993;91(5):2185-2193. doi:10.1172/JCI116445
193. He G, Pedersen SB, Bruun JM, Lihn AS, Richelsen B. Metformin, but not thiazolidinediones, inhibits plasminogen activator inhibitor-1 production in human adipose tissue in vitro. Horm Metab Res. 2003;35(1):18-23. doi:10.1055/s-2003-38386
194. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: An old drug with new tricks in its binding pockets. Biochem J. 2015;471(3):307-322. doi:10.1042/BJ20150497
195. Oliveira PWC, de Sousa GJ, Birocale AM, Birocale AM, Gouvêa SA, de Figueiredo SG, de Abreu GR, Bissoli NS. Chronic metformin reduces systemic and local inflammatory proteins and improves hypertension-related cardiac autonomic dysfunction. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30(2):274-281. doi:10.1016/j.numecd.2019.09.005
196. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. Nat Rev Cancer. 2008;8(12):915-928. doi:10.1038/nrc2536
197. Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, Igelmann S, Huot G, Cadar AE, Bourdeau V, Pollak MN, Ferbeyre G. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-κB activation. Aging Cell. 2013;12(3):489-498. doi:10.1111/acel.12075
198. Zhao B, Luo J, Yu T, Zhou L, Lv H, Shang P. Anticancer mechanisms of metformin:A review of the current evidence.Life Sci. 2020;254(January):117717. doi:10.1016/j.lfs.2020.117717
199. Diana Saleiro and Leonidas C. Platanias. Intersection of mTOR and STAT signaling in immunity. Trends Immunol. 2015;36(1):21-29. doi:10.1016/j.it.2014.10.006.
200. Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer. Diabetes Res Clin Pract. 2018;143:409-419. doi:10.1016/j.diabres.2018.05.023
201. Kemp BE, Mitchelhill KI, Stapleton D, Michell BJ, Chen ZP, Witters LA. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. Trends Biochem Sci. 1999;24(1):22-25. doi:10.1016/S0968-0004(98)01340-1

202. Reuben J. Shaw. LKB1 and AMPK control of mTOR signalling and growth Reuben. Acta Physiol (Oxf). 2009;196(1):65-80. doi:10.1111/j.1748-1716.2009.01972.x.
203. Citraro R, Leo A, Constanti A, Russo E, De Sarro G. mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis. Pharmacol Res. 2016;107:333-343. doi:10.1016/j.phrs.2016.03.039
204. Rubio Osornio M del C, Custodio Ramírez V, Calderón Gámez D, Paz Tres C, Carvajal Aguilera KG, Phillips Farfán B V. Metformin Plus Caloric Restriction Show Anti-epileptic Effects Mediated by mTOR Pathway Inhibition. Cell Mol Neurobiol. 2018;38(7):1425-1438. doi:10.1007/s10571-018-0611-8
205. Vasamsetti SB, Karnewar S, Kanugula AK, Thatipalli AR, Kumar JM, Kotamraju S. Metformin inhibits monocyte- To-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: Potential role in atherosclerosis. Diabetes. 2015;64(6):2028-2041. doi:10.2337/db14-1225
206. Kim J, Kwak HJ, Cha JY, Jeong YS, Rhee SD, Kim KR, Cheon HG. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via Activating Transcription Factor-3 (ATF-3) induction. J Biol Chem. 2014;289(33):23246-23255. doi:10.1074/jbc.M114.577908
207. Kelly B, Tannahill GM, Murphy MP, O'Neill LAJ. Metformin inhibits the production of reactive oxygen species from NADH: Ubiquinone oxidoreductase to limit induction of interleukin-1β (IL-1β) and boosts interleukin-10 (IL-10) in lipopolysaccharide (LPS)-activated macrophages. J Biol Chem. 2015;290(33):20348-20359. doi:10.1074/jbc.M115.662114
208. Buldak L, Machnik G, Buldak RJ, Labuzek K, Boldys A, Okopień B. Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NFκB signaling. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2016;389(10):1103-1115. doi:10.1007/s00210-016-1277-8
209. Kaplan MJ. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. Arthritis Res Ther. 2013;15(5). doi:10.1186/ar4325
210. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes. 2017;10(12):1-4. doi:10.1186/s13104-016-2335-5

211. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, McNeilly AD, Balfour DJK, Savinko T, Wong AKF, Viollet B, Sakamoto K, Fagerholm SC, Foretz M. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. Circ Res. 2016;119(5):652-665. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308445
212. Ibanez L, Jaramillo AM, Ferrer A, de Zegher F. High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: Normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. Hum Reprod. 2005;20(9):2457-2462. doi:10.1093/humrep/dei072
213. Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, Kaider A, Kozakowski N, WeningerWJ, Nanobachvili J, Wojta J, Huk I, Demyanets S, Neumayer C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is elevated in type 2 diabetics with carotid artery stenosis and reduced under metformin treatment. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):1-11. doi:10.1186/s12933-017-0579-6
214. Terrone G, Frigerio F, Balosso S, Ravizza T, Vezzani A. Inflammation and reactive oxygen species in status epilepticus: Biomarkers and implications for therapy. Epilepsy Behav. 2019;101:106275. doi:10.1016/j.yebeh.2019.04.028
215. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy.Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(10):2887-2899. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.10.011
216. Zhao RR, Xu XC, Xu F, Zhang WL, Liu LM, Wang WP. Metformin protects against seizures, learning and memory impairments and oxidative damage induced by pentylenetetrazole-induced kindling in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2014;448(4):414-417. doi:10.1016/j.bbrc.2014.04.130
217. Hussein AM, Eldosoky M, El-Shafey M, El-Mesery M, Ali AN, Abbas KM, Abulseoud OA. Effects of metformin on apoptosis and α-synuclein in a rat model of pentylenetetrazole-induced epilepsy. Can J Physiol Pharmacol. 2019;97(1):37-46. doi:10.1139/cjpp-2018-0266
218. Webster KM, Sun M, Crack P, O'Brien TJ, Shultz SR, Semple BD. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. J Neuroinflammation. 2017;14(10):1-17. doi:10.1186/s12974-016-0786-1
219. Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. Epilepsia. 2006;47(SUPPL. 2):34-39. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00685.x

220. Cerminara C, D'Agati E, Casarelli L, Kaunzinger I, Lange KW, Pitzianti M, Parisi P, Tucha O, Curatolo P. Attention impairment in childhood absence epilepsy: An impulsivity problem? Epilepsy Behav. 2013;27(2):337-341. doi:10.1016/j.yebeh.2013.02.022
221. Gavrilovic A, Toncev G, Boskovic Matic T, Vesic K, Ilic Zivojinovic J, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients. Acta Neurol Belg. 2019;119(3):403-410. doi:10.1007/s13760-019-01090-x
222. Nandini H S, Paudel, Yam Nath Krishna KL. Envisioning the neuroprotective effect of Metformin in experimental epilepsy: A portrait of molecular crosstalk. Life Sci. 2019;233(July). doi:10.1016/j.lfs.2019.116686
223. Aksoz E, Gocmez SS, Sahin TD, Aksit D, Aksit H, Utkan T. The protective effect of metformin in scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. Pharmacol Reports. 2019;71(5):818-825. doi:10.1016/j.pharep.2019.04.015
224. Ou Z, Kong X, Sun X, He X, Zhang L, Gong Z, Huang J, Xu B, Long D, Li J, Li Q, Xu L, Xuan A. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. Brain Behav Immun. 2018;69:351-363. doi:10.1016/j.bbi.2017.12.009
225. Farr SA, Roesler E, Niehoff ML, Roby DA, McKee A, Morley JE. Metformin improves learning and memory in the samp8 mouse model of Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis. 2019;68(4):1699-1710. doi:10.3233/JAD-181240
226. Diane D. Murphy, Susan M. Rueter, John Q. Trojanowski and VM-YL. Synucleins Are Developmentally Expressed, and alpha -Synuclein Regulates the Size of the Presynaptic Vesicular Pool in Primary Hippocampal Neurons. J Neurosci.2000;20(9):3214-3220.
227. Heinrich C, Lähteinen S, Suzuki F, Anne-Marie L, Huber S, Häussler U, Haas C, Larmet Y, Castren E, Depaulis A. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis. 2011;42(1):35-47. doi:10.1016/j.nbd.2011.01.001
228. Liu J, Zhu HX, Fu WL, Xu XW, Yang JZ, Dai D, Li Y. Downregulated hippocampal expression of brain derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B in a rat model of comorbid epilepsy and depression. Neurol Res. 2019;41(5):437-445. doi:10.1080/01616412.2019.1576358

229. Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. Biogerontology. 2017;18(4):447-476. doi:10.1007/s10522-017-9685-9

230. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N, Branch MD, Diseases K. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. Cell Metab. 2020;32(1):15-30. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.001.

231. Karise I, Bargut TC, del Sol M, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. Biomed Pharmacother. 2019;111(January):1156-1165. doi:10.1016/j.biopha.2019.01.021

232. Zhang X, Zhao Y, Xu J, Xue Z, Zhang M, Pang X, Zhang X, Zhao L. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. Sci Rep. 2015;5(September):1-10. doi:10.1038/srep14405

233. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11(April):1-10. doi:10.3389/fendo.2020.00191

234. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patientswith type 2 diabetes and kidney disease a systematic review. JAMA - J Am Med Assoc. 2014;312(24):2668-2675. doi:10.1001/jama.2014.15298

235. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, Kolk JVD, Bets D, Verburg J, Donker AJM, Stehouwer CDA. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010;340(7757):1177. doi:10.1136/bmj.c2181

236. Aroda VR, Edelstein SL Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, OrchardTJ, Bray GA, Schade DS, Temprosa MG, White NH, Crandall JP, Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1754–1761. doi:10.1210/jc.2015-3754

237. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Am J Med. 1997;102(1):99-110. doi:10.1016/S0002-9343(96)00353-1

238. Krysiak R, Gilowski W OB. The effect of testosterone on cardiovascular [17]risk factors in men with type 2 diabetes and late-onset hypogonadism treated with metformin or glimepiride. Pharmacol Rep. 2016;68(1):75-79. doi:10.1016 / j.pharep.2015.06.003

239. Ozata M, Oktenli C, Bingol N, Ozdemir IC. The effects of metformin and diet on plasma testosterone and leptin levels in obese men. Obes Res. 2001;9(11):662-667. doi:10.1038/oby.2001.90

240. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, MacIsaac RJ, Clarke S, Zajac JD, Jerums G. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1834-1840. doi:10.1210/jc.2007-2177

241. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Erectile dysfunction and low sex drive in men with type 2 DM: The potential role of diabetic pharmacotherapy. J Clin Diagnostic Res. 2016;10(12):FC21-FC26. doi:10.7860/JCDR/2016/19971.8996

242. Fogle KJ, Smith AR, Satterfield SL, Gutierrez CA, Hertzler JI, McCardell CS, Shon JH, Barile ZJ, Novak MO, Palladino MJ. Ketogenic and anaplerotic dietary modifications ameliorate seizure activity in Drosophila models of mitochondrial encephalomyopathy and glycolytic enzymopathy. Mol Genet Metab. 2019;126(4):439-447. doi:10.1016/j.ymgme.2019.01.008

243. Wang Y, Chen Z. An update for epilepsy research and antiepileptic drug development: Toward precise circuit therapy. Pharmacol Ther. 2019;201:77-93. doi:10.1016/j.pharmthera.2019.05.010

244. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. Neurochem Res. 2017;42(7):1873-1888. doi:10.1007/s11064-017-2222-z

245. Vazifehkhah S, Ali MK, Babae JF, Hashemi P, Alireza MS, Nikbakht F. Evaluation of the ameliorative effects of oral administration of metformin on epileptogenesis in the temporal lobe epilepsy model in rats. Life Sci. 2020;257(July):118066. doi:10.1016/j.lfs.2020.118066

246. Chen J, Zheng G, Guo H, Shi ZN, Jiang J, Wang XY, Yang X, Liu XY. The effect of metformin treatment on endoplasmic reticulum (ER) stress induced by status epilepticus (SE) via the PERK-eIF2α-CHOP pathway. Bosn J Basic Med Sci. 2018;18(1):49-54. doi:10.17305/bjbms.2017.2044

247. Jagannatha LS. Animal Models for Pre-Clinical Antiepileptic Drug Research. Sci Technol Dev. 2015;34(2):82-85. doi:10.3923/std.2015.82.85
248. 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.
249. Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. Ondokuz Mayis Univ Tip Derg. 1997;14(3):147-186. doi:10.5835/jecm.v14i3.757
250. Yan D, Zhao E, Zhang H, Luo X, Du Y. Association between type 1 diabetes mellitus and risk of epilepsy: A meta-analysis of observational studies. Drug Discov Ther. 2017;11(3):146-151. doi:10.5582/ddt.2017.01020
251. J. S. Farrell, M. D. Wolff and GCT. Neurodegeneration and Pathology in Epilepsy: Clinical and Basic Perspectives. Springer, Cham; 2017. doi:http://doi-org-443.webvpn.fjmu.edu.cn/10.1007/978-3-319-57193-5_12
252. Loewen JL, Barker-Haliski ML, Jill Dahle E, Steve White H, Wilcox KS. Neuronal injury, gliosis, and glial proliferation in two models of temporal lobe epilepsy.JNeuropathol Exp Neurol.2016;75(4):366-378. doi:10.1093/jnen/nlw008
253. Alberto Pauletti, Gaetano Terrone,Tawfeeq Shekh-Ahmad,Alessia Salamone,Teresa Ravizza,Massimo Rizzi,Anna Pastore,Rosaria Pascente,Li-Ping Liang,Bianca R. Villa,Silvia Balosso,Andrey Y. Abramov,Erwin A. van Vliet,Ennio Del Giudice,Eleonora Aronica,Manisha MCW and AV. Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy. Brain. 2019;142(7):1-15. doi:10.1093/brain/awz130
254. Ishola IO, Balogun AO, Adeyemi OO. Novel potential of metformin on valproic acid induced autism spectrum disorder in rats: involvement of antioxidant defence system. Fundam Clin Pharmacol. Published online 2020:1-12. doi:10.1111/fcp.12567
255. Bibi F, Ullah I, Kim MO, Naseer MI. Metformin attenuate PTZ-induced apoptotic neurodegeneration in human cortical neuronal cells. Pakistan J Med Sci. 2017;33(3):581-585. doi:10.12669/pjms.333.11996
256. Amna Rana and Alberto E. Musto. The role of inflammation in the development of epilepsy. J Neuroinflammation. 2018;15:144. doi:10.1186/s12974-018-1192-7
257. Avijit Dey, Xu Kang, Jiange Qiu, Yifeng Du and JJ. Anti-inflammatory small molecules to treat seizures and epilepsy: from bench to bedside. Trends Pharmacol Sci. 2017;37(6):463-484. doi:10.1016/j.tips.2016.03.001

258. Radu BM, Epureanu FB, Radu M, Fabene PF, Bertini G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical and experimental epilepsy. Epilepsy Res. 2017;131:15-27. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.02.003
259. De Oliveira WH, Nunes AK, França MER, Santos LA, Lós DB, Rocha SW, Barbosa KP, Rodrigues GB, Peixoto CA . Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice.Brain Res. 2016;1644:149-160. doi:10.1016/j.brainres.2016.05.013
260. Takahiro Horiuchi, Natsumi Sakata, Yoshihiro Narumi, Tomohiro Kimura, Takashi Hayashi, Keisuke Nagano, Keyue Liu, Masahiro Nishibori, Sohei Tsukita, Tetsuya Yamada, Hideki Katagiri, Ryutaro Shirakawa and HH. Metformin Directly Binds the Alarmin HMGB1 and Inhibits its Proinflammatory Activity. J Biol Chem. 2017;292(20):8436-8446.
261. Tao L, Li D, Liu H, Jiang F, Xu Y,Chen G, Cao Y, Gao R. Neuroprotective effects of metformin on traumatic brain injury in rats associated with NF-κB and MAPK signaling pathway. Brain Res Bull. 2018;140:154-161. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.04.008
262. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U LF. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. Hum Reprod. 2007;22(11):2967-2973. doi:10.1093/humrep/dem271.
263. Wang M, Tong J hua, Zhu G, Liang G ming, Yan H fei, Wang X zhen. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized, placebo-controlled study. Schizophr Res. 2012;138(1):54-57. doi:10.1016/j.schres.2012.02.021

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Afyonkarahisar'ın Dinar ilçesinde doğdu. Ortaöğretimini 1996 yılında Eskişehir'de tamamladıktan sonra, 2001 yılında Balıkesir Üniversitesi sağlık memurluğu lisans programından mezun oldu. 2002 yılında Düzce Araştırma ve Uygulama Hastanesinde göreve başladı. 2006 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Temel Tıp Bilimlerinde yüksek lisansını tamamladı. 2014 yılında Düzce Üniversitesi SHMYO'da Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2017 yılında başladığı doktora eğitimini Sıçanlarda Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite Üzerine Akut ve Kronik Metformin Tedavisinin Etkileri konulu tezi ile tamamladı.