T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MORİNGA OLEİFERA EKSTRESİNİN VALPROAT İLE OLUŞTURULAN BEYİN HASARINA KARŞI KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Mehraj BABAYEV

DANIŞMAN
Doç. Dr. Bertan Boran BAYRAK

Kimya Anabilim Dalı

Biyokimya (F.B.E), Tezli Yüksek Lisans Programı

Mayıs, 2025

TEZ KABUL VE ONAYI

Mehraj BABAYEV tarafından, **Doç. Dr. Bertan Boran BAYRAK** danışmanlığında hazırlanan **"MORİNGA OLEİFERA EKSTRESİNİN VALPROAT İLE OLUŞTURULAN BEYİN HASARINA KARŞI KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ"** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **26/05/2025** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	**Sonuç**
DANIŞMAN	Doç. Dr. Bertan Boran BAYRAK İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Özlem SAÇAN İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Ayşegül PEKSEL Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret

Aileme ve bana destek olan tüm yakınlarıma ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

MORİNGA OLEİFERA EKSTRESİNİN VALPROAT İLE OLUŞTURULAN BEYİN HASARINA KARŞI KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince destek ve katkılarını esirgemeyen, her daim yüreklendiren değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Bertan Boran BAYRAK'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve birikimiyle yol gösteren, benim için her zaman büyük bir öğretici olan Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Özlem SAÇAN'a minnettarlığımı ifade ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, gösterdiği hoşgörü, ilgi ve destek için değerli hocam Sayın Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, paylaştıkları bilgi ve deneyimlerle bana her zaman katkıda bulunan kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sevim TUNALI'ya, Sayın Doç. Dr. İsmet Burcu TÜRKYILMAZ MUTLU'ya ve Sayın Arş. Gör. Dr. Eda DAĞSUYU'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman unutamayacağım sevgili aileme en içten duygularımla teşekkür ederim.

Mayıs 2025 Mehraj BABAYEV

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **ii**
BEYAN ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **iv**
TEŞEKKÜR ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**
TABLO LİSTESİ ..... **x**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xi**
ÖZET ..... **xiii**
ABSTRACT ..... **xv**
1. GİRİŞ **1**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **3**
2.1. BEYİN 3
2.1.1. Beynin Enerji Metabolizması 4
2.1.2. Beyin ve Sinir Hastalıkları 5
2.1.3. Epilepsi 7
2.2. VALPROİK ASİT 8
2.2.1. Valproik Asit Hakkında Temel Bilgiler 8
2.2.2. VPA'nın Farmakolojik Özellikleri 9
2.2.3. VPA'nın Epilepsideki Etkisi 11
2.2.4. VPA'nın Migren ve Bipolar Bozuklukları Önleyici Etkisi 12
2.2.5. VPA'nın Histon Deasetilaz Üzerine İnhibitör Etkisi 12
2.2.6. Sıçanlarda VPA ile Oluşturulan Beyin Hasarı 13
2.3. *MORİNGA OLEİFERA* LAM. BİTKİSİ 15
2.3.1. Genel ve Botanik Özellikleri 15
2.3.2. Kimyasal İçeriği ve Besin Profili 17
2.4. *MORİNGA OLEİFERA*'NIN ÇEŞİTLİ DOKU HASARLARINA ETKİLERİ 18
3. YÖNTEM **22**

3.1. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER 22
3.2. DENEYLERDE KULLANILAN LABORATUVAR CİHAZLARI 22
3.3. DENEYDE KULLANILAN BİTKİ NUMUNESİNİN VE EKSTRESİNİN HAZIRLANMASI 22
3.4. DENEY HAYVANLARI VE OLUŞTURULAN GRUPLAR 23
3.5. BEYİN DOKU HOMOJENİZATLARININ HAZIRLANMASI 23
3.6. BEYİN DOKULARINDA AOPP MİKTAR TAYİNİ 24
3.7. BEYİN DOKULARINDA PK MİKTAR TAYİNİ 24
3.8. BEYİN DOKULARINDA SOD AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 25
3.9. BEYİN DOKULARINDA CAT AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 25
3.10. BEYİN DOKULARINDA GPx AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 25
3.11. BEYİN DOKULARINDA GR AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 26
3.12. BEYİN DOKULARINDA GST AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 26
3.13. BEYİN DOKULARINDA AChE AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 26
3.14. BEYİN DOKULARINDA PON1 AKTİVİTESİ TAYİNİ 27
3.15. BEYİN DOKULARINDA ARE AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 27
3.16. BEYİN DOKULARINDA Na^+/K^+-ATPaz AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 27
3.17. BEYİN DOKULARINDA XO AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 28
3.18. BEYİN DOKULARINDA CA AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 28
3.19. BEYİN DOKULARINDA LDH AKTİVİTESİNİN TAYİNİ 28
3.20. BEYİN DOKULARINDA TOPLAM PROTEİN MİKTAR TAYİNİ 29
3.21. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 46
KAYNAKLAR 48
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 61
ETİK KURUL İZİN YAZISI 62
KURUM İZNİ YAZILARI 63
ÖZGEÇMİŞ ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Beynin ana bölümleri (Ak, 2019). 3

Şekil 2.2: Multipl skleroz hastası bireyde miyelin zedelenmesi (https://molekulerbiyolojivegenetik.org)**.** 6

Şekil 2.3: İskemik inme ile hemorajik inme arasındakı farklılıklar (https://ticaret.edu.tr/saglik-kultur-ve-spor-daire-baskanligi/wp-content/uploads/sites/32/2021/09/saglik_merkezi_web_25.06.2021.pdf). 6

Şekil 2.4: VPA'nın kimyasal formülü (https://drjcrbio.com/2-butyl-valeric-acid-4-octanecarboxylic-acid2-propylhexanoic-acid-3274-28-0/). 9

Şekil 2.5: VPA'nın toksik etki gösteren metabolitlerinin meydana getirdiği bazı klinik etkilere ait bir görsel (1: Hepatotoksisite, 2: Teratogenite, 3: Dermatit, 4: Trombositopeni, 5: Merkezi sinir sisteminde hasar) (Shnayder ve diğ., 2023). 11

Şekil 2.6: *M. oleifera* ağacı (https://www.inaturalist.org/observations/278087466). 15

Şekil 2.7: *M. oleifera*'nın tohumları (Gokulapriya ve diğ., 2025). 16

Şekil 2.8: *M. oleifera*'nın yaprakları (Gokulapriya ve diğ., 2025). 16

Şekil 2.9: *M. oleifera*'nın çiçekleri (Gokulapriya ve diğ., 2025). 16

Şekil 4.1: Tüm gruplara ait sıçanların beyin AOPP değerleri. 30

Şekil 4.2: Tüm gruplara ait sıçanların beyin PK değerleri. 31

Şekil 4.3: Tüm gruplara ait sıçanların beyin SOD aktivite değerleri. 31

Şekil 4.4: Tüm gruplara ait sıçanların beyin CAT aktivite değerleri. 32

Şekil 4.5: Tüm gruplara ait sıçanların beyin GPx aktivite değerleri. 33

Şekil 4.6: Tüm gruplara ait sıçanların beyin GR aktivite değerleri. 33

Şekil 4.7: Tüm gruplara ait sıçanların beyin GST aktivite değerleri. 34

Şekil 4.8: Tüm gruplara ait sıçanların beyin AChE aktivite değerleri. 35

Şekil 4.9: Tüm gruplara ait sıçanların beyin PON1 aktivite değerleri. 35

Şekil 4.10: Tüm gruplara ait sıçanların beyin ARE aktivite değerleri. 36

Şekil 4.11: Tüm gruplara ait sıçanların beyin Na^+/K^+-ATPaz aktivite değerleri. 37

Şekil 4.12: Tüm gruplara ait sıçanların beyin XO aktivite değerleri. 37

Şekil 4.13: Tüm gruplara ait sıçanların beyin CA aktivite değerleri. 38

Şekil 4.14: Tüm gruplara ait sıçanların beyin LDH aktivite değerleri. 38

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: VPA'nın terapötik etki gösteren ve serum, plazma ile idrarda tespit edilen metabolitleri (Shnayder ve diğ., 2023). 10

Tablo 2.2: *M. oleifera*'nın taze yaprakları ile bazı yaygın gıdaların besin içerikleri bakımından karşılaştırılması (Gokulapriya ve diğ., 2025). 18

Tablo 3.1: Analizlerde ve deneylerde kullanılan cihazlar ve ekipmanlar. 22

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler **Açıklama**

g : Gram
kg : Kilogram
mL : Mililitre
ºC : Derece, santigrat
α : Alfa
β : Beta
γ : Gamma
ω : Omega

Kısaltmalar **Açıklama**

AChE : Asetilkolin esteraz
AD : Alzheimer hastalığı
ANOVA : Varyans analizi
AOPP : İleri okside protein ürünleri
ARE : Aril esteraz
ATP : Adenozin trifosfat
CA : Karbonik anhidraz
CAT : Katalaz
DNA : Deksiribonükleik asit
FAD : Flavin adenin dinükleotit
GABA **:** γ-aminobütirik asit
GPx : Glutatyon peroksidaz
GR : Glutatyon redüktaz
GSH : Glutatyon (İndirgenmiş)
GST : Glutatyon-S-transferaz
HDAC : Histon deasetilaz
LDH : Laktat dehidrojenaz

MO : *Moringa oleifera*

MSG : Monosodyum glutamat

MSS : Merkezi sinir sistemi

NaCl : Sodyum klorür

NAD^+ : Nikotinamit adenin dinükleotit (Oksitlenmiş)

$NADH+H^+$: Nikotinamit adenin dinükleotit (İndirgenmiş)

Na^+/K^+-ATPaz : Sodyum/potasyum ATPaz

PK : Protein karbonil

PON1 : Paraoksonaz1

ROS : Reaktif oksijen türleri

SCoA : Koenzim A

SD : Standart sapma

SOD : Süperoksit dismutaz

SVP : Sodyum valproat

VPA : Valproik asit

XO : Ksantin oksidaz

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MORİNGA OLEİFERA EKSTRESİNİN VALPROAT İLE OLUŞTURULAN BEYİN HASARINA KARŞI KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Mehraj BABAYEV

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Biyokimya (F.B.E), Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman : Doç. Dr. Bertan Boran BAYRAK

Yüksek miktarda oksijen tüketmesi, yüksek düzeyde redoks aktif demir ve bakır iyonları içermesi, yüksek metabolik hıza ve daha zayıf bir antioksidan savunma sistemine sahip olması, beyin dokusunu nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayan oksidatif hasara/strese karşı oldukça savunmasız hale getirmektedir. İyi bilinen nöbet önleyici ilaç olan sodyum valproat (SVP) epilepsi, bipolar bozukluk ve diğer ruh sağlığı bozukluklarını tedavi etmek için kullanılır. *Moringa oleifera* Lam. (MO), Moringaceae familyasına ait bir bitki olup, dokuları serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese karşı koruyabilen yüksek miktarda antioksidan bileşikler, özellikle C vitamini, E vitamini ve flavonoidler içerir. Bu çalışmada, SVP ile oluşturulan oksidatif beyin hasarına karşı MO ekstresinin koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda, 46 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan, 1. Grup: Kontrol (15 gün süre ile %0,9 NaCl verilen), 2. Grup: Gavaj tekniği ile 15 gün süreyle 0,3 g/kg MO'nun %70'lik etanol ekstresi verilen grup, 3. Grup: Gavaj tekniği ile 15 gün süreyle 0,5 g/kg SVP verilen grup ve 4. Grup: Aynı şekilde ve benzer dozlarda SVP+MO verilen grup olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. 16. günde, bir gece aç bırakılmış olan sıçanlar anestezi altında sakrifiye edildi ve beyin doku homojenizatları hazırlandı. SVP grubunun beyin homojenizatlarında, ileri okside protein ürünleri ve protein karbonil seviyeleri ile asetilkolin esteraz, ksantin oksidaz ve laktat dehidrojenaz enzim aktiviteleri artarken, süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz, paraoksonaz1, aril esteraz, sodyum/potasyum ATPaz ve karbonik anhidraz enzim aktiviteleri ise azalmıştır. SVP grubuna MO ekstresi uygulanmasıyla, proteinlerin oksidatif modifikasyonu ve tüm enzimlerin aktivitelerindeki değişiklikler tersine dönmüştür. Bileşiminde bulunan antioksidan ikincil

metabolitlerin, MO ekstresinin beyin dokusundaki SVP kaynaklı oksidatif stresi azaltma kabiliyetinden sorumlu olabileceği sonucuna varılabilir.

Mayıs 2025 , 82 sayfa.

Anahtar kelimeler: *Moringa oleifera*, valproat, beyin hasarı, oksidatif stres

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

INVESTIGATION of PROTECTIVE EFFECTS of MORINGA OLEIFERA EXTRACT AGAINST VALPROATE-INDUCED BRAIN INJURY

Mehraj BABAYEV

Istanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Biochemistry, Thesis Master's Programme

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Bertan Boran BAYRAK

Consuming large amounts of oxygen, containing high levels of redox-active iron and copper ions, having a high metabolic rate and a weaker antioxidant defense system makes brain tissue highly vulnerable to oxidative damage/stress that plays an important role in the development of neurodegenerative diseases. Sodium valproate (SVP), the well-known anti-seizure drug, is used to treat epilepsy, bipolar disorder and other mental health disorders. *Moringa oleifera* Lam. (MO), a plant belonging to the Moringaceae_family, contains high amounts of antioxidant compounds, especially vitamin C, vitamin E and flavonoids, which can protect tissues against oxidative stress caused by free radicals. In this study, we aimed to investigate the protective effects of MO extract against SVP-induced oxidative brain damage. In our study, 46 female Sprague-Dawley rats were randomly divided into 4 groups as follows: Group 1: Control (given 0.9% NaCl for 15 days), Group 2: 0.3 g/kg %70 ethanol extract of MO given by gavage technique for 15 days, Group 3: 0.5 g/kg SVP given group for 15 days by gavage technique and Group 4: SVP and MO were given group (in the same way and at similar doses). On 16^{th}, overnight fasted rats were sacrificed under anesthesia and brain tissue homogenates were prepared. In the SVP group, advanced oxidized protein products and protein carbonyl levels and enzyme activities of acetylcholine esterase, xanthine oxidase and lactate dehydrogenase were increased, while enzyme activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase, paraoxonase1, aryl esterase, sodium/potassium ATPase and carbonic anhydrase were decreased. When MO extract was

administered to SVP group, oxidative modification of proteins and alterations in the activities of all enzymes were reversed. It may be concluded that the antioxidant secondary metabolites present in its composition are responsible for the ability of MO extract to reduce SVP-induced oxidative stress in brain tissue.

May 2025, 82. pages.

Keywords: *Moringa oleifera*, valproate, brain damage, oxidative stress

1. GİRİŞ

Beyin, merkezi sinir sisteminin (MSS'nin) en karmaşık ve kritik organıdır. Vücudun tüm fonksiyonlarını hem koordine eden hem de kontrol eden bir yapı olarak kabul edilir. İnsan beyninin yapısı ve işlevleri, sinir bilimleri ve nöroloji alanındaki araştırmaların merkezinde yer almaktadır. Bilgi işleme, öğrenme ve bellek süreçleri, nöronal ağlar ve sinaptik plastisite tarafından yönlendirilir. Örneğin, hipokampüs bölgesi, uzun süreli bellek oluşumu ve mekânsal yönelimde kritik rol oynar. Frontal loblar ise planlama, problem çözme ve sosyal davranışların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Son yıllarda yapılan nöroimaging ve elektrofizyolojik çalışmalar, beynin farklı bölgelerinin ve nöronal ağlarının fonksiyonel organizasyonunun ve etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına olanak tanımıştır. Bununla birlikte, beynin işleyişinin tam anlamıyla çözülmesi, hem nörobilimsel hem de klinik açıdan önemli zorluklar içermektedir. Bu bağlamda, beyin ve beyin fonksiyonlarına dair temel mekanizmaların anlaşılması, nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların daha etkili bir şekilde teşhis ve tedavi edilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Valproik asit (VPA) veya sodyum valproat (SVP) geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır ve epilepsi, bipolar bozukluk ve migren profilaksisi gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik durumların tedavisinde kullanılır. İlaç, 1960'larda keşfedilmiş olup, nörotransmitter dengesini düzenleme yoluyla etkisini gösterir. VPA, epilepsi tedavisinde nöbetlerin kontrolünü sağlamak için kullanılır ve bipolar bozuklukta mani epizodların yönetiminde etkili olabilir. Ayrıca, migren ataklarının sıklığını azaltmak için reçete edilir. Ancak, ilaç bazı yan etkiler gösterir. Yaygın yan etkiler arasında mide bulantısı, kilo artışı, uyku hali ve saç dökülmesi yer alırken, daha ciddi yan etkiler arasında karaciğer toksisitesi, pankreatit ve teratojenik etkiler bulunmaktadır.

Moringaceae familyasına ait bir bitki olan *Moringa oleifera* Lam. (MO), yüksek miktarda antioksidan bileşenler, özellikle C vitamini, E vitamini ve flavonoidler içerir. Bu bileşenler, serbest oksijen radikallerinin (reaktif oksijen türlerinin, ROS'ların) aşırı üretilmesi sonucunda meydana gelen oksidatif strese karşı ilgili hücrelerde koruma sağlayabilir ve beyin

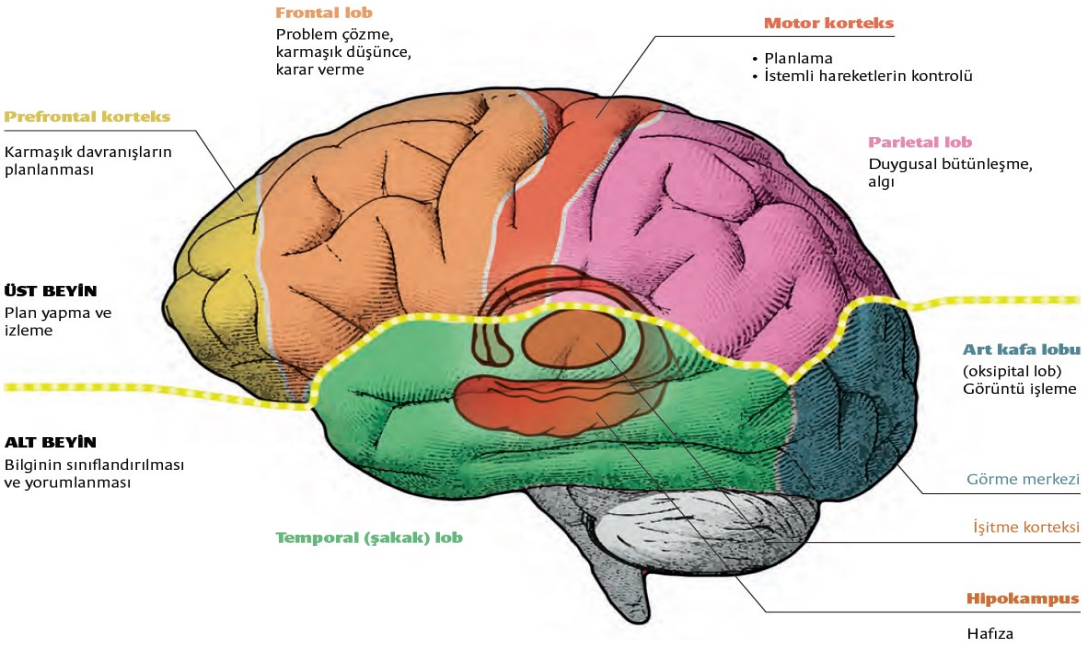
hücrelerinin zarar görmesini azaltabilir. Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıkların [Alzheimer (AD), Parkinson vb.] gelişiminde önemli bir rol oynar.

Çalışmamızda, SVP'nin neden olduğu oksidatif beyin hasarı üzerine MO'dan %70'lik etanol ile hazırlanan yaprak ekstresinin koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. BEYİN

Beyin, merkezi sinir sisteminin (MSS'nin) en kompleks ve kritik organıdır, vücudun tüm temel ve yüksek seviyeli fonksiyonlarını düzenleyen bir yapıdır. Beyin, yaklaşık 1,4 kilogram ağırlığında olup, yaklaşık 86 milyar nöron içerir (Philips, 2006). Üç ana bölümden oluşur: beyin sapı, beyin yarım küreleri (korteks) ve beyincik (serebellum). Şekil 2.1'de beynin ana bölümlerine ait bir görsel verilmiştir.



Şekil 2.1: Beynin ana bölümleri (Ak, 2019).

Beyin sapı, beynin omurilikle bağlantısını sağlar ve yaşamı sürdüren temel işlevlerin kontrolünü üstlenir. Kalp atış hızı, solunum ve kan basıncını düzenleyen merkezler içerir. Ayrıca, motor ve duysal sinyallerin beyinle omurilik arasındaki iletimini sağlar.

Beynin büyük kısmını oluşturan beyin yarımküreleri, üst düzey bilişsel işlevlerden sorumludur. Her iki yarımküre de dört lobdan oluşur. Bunlar; planlama, problem çözme ve hareket becerilerinden sorumu olan frontal lob, duysal bilgi işlemeden sorumlu olan parietal

lob, işitsel bilgi işleme ve hafızadan sorumlu olan temporal lob ve görsel bilgi işlemeden sorumlu olan oksipital lobdur.

Beynin ön kısmında, merkezi yarığın önünde bulunan frontal lob korteksi, serebral korteksin yüzeyinin yaklaşık üçte birini kaplar. Prefrontal korteks, çocukluk döneminde önemli gelişimsel aşamaların gerçekleştiği bir bölgedir. Özellikle okul öncesi dönemde, çocuklarda dürtü kontrolü, seçim yapma ve uygun tepkiler verme gibi becerilerin gelişimi dikkat çekici bir şekilde ilerler. Bu dönem, çocukların sosyal ve bilişsel becerilerinin temelini atan kritik bir süreçtir (Nelson ve diğ., 2006).

Temporal lob, parietal lobun altında yer alır ve dinleme, sesleri yorumlama ile Wernicke alanlarıyla ilişkilidir. İşitme, sözlü ve yazılı materyalleri anlama süreciyle bağlantılıdır (Kandel ve diğ., 2013).

Parietal lob, somatik duyuların bilince ulaştığı ve algılandığı bölgedir. Duyusal bilgi toplama ve işleme süreçlerinin büyük bir kısmı parietal lobda gerçekleşir. Bu lob, sıcaklık, soğukluk, basınç, dokunma, tat ve vücut hareketleri gibi duyusal algılardan sorumludur.

Oksipital lob, beynin arka kısmında yer alır ve çevremizdeki nesneleri, hayvanları ve insanları algılamamıza yardımcı olur. Oksipital lobda meydana gelen hasarlar, kişinin görme yeteneğinde önemli kayıplara yol açabilir ve görsel algıda dağınık illüzyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (Kolb ve Whishaw, 2015).

2.1.1. Beynin Enerji Metabolizması

Beyin, insan vücudunda üretilen enerjinin yaklaşık %20'sini kullanır; bu değer, geriye kalan diğer organlarınkinden daha çoktur (Wasserman, 2009). İnsanların kanındaki şeker (glukoz) miktarı, hücreler için ilk sıradaki enerji kaynağıdır. Beyin dahil birçok organın normal fonksiyonu için büyük öneme sahiptir. Özellikle açlık ve hareketsizlik durumlarında beyin, kan şekerinin yarıdan fazlasını (yaklaşık %60 kadarını) kullanır. Beyin metabolizması genellikle enerji kaynağı olarak kan glukozuna ihtiyaç duyar; ancak, glukoz seviyeleri düştüğünde (örneğin, oruç, dayanıklılık egzersizi veya sınırlı karbohidrat alımı sırasında), keton cisimleri beyin tarafından kullanılarak enerji sağlanır (Quistorff ve diğ., 2008). Glukoz beyin için önemli enerji kaynağıdır. Bundan başka beyin trikarboksilik asit siklusu yoluyla laktatı da enerji olarak kullanabilir. Beyin, çok az miktardaki glukozu metabolik yolla glikojen haline çevirebilir ve bu şekilde az miktarda depolar (Gallagher ve diğ, 2009; Ritter, 2017).

Uzun zincirli yağ asitleri, kan-beyin bariyerini geçemez. Ancak, karaciğer bu yağ asitlerini parçalayarak keton cisimleri üretir. Kısa zincirli yağ asitleri (örneğin, bütirik asit, propiyonik asit ve asetik asit) ve orta zincirli yağ asitleri (örneğin, oktanoik asit ve heptanoik asit) kan-beyin bariyerini geçebilir ve beyin hücreleri tarafından metabolize edilebilir (Tsuji, 2005).

Vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmasına rağmen insan beyni, kardiyak çıktının (kalp tarafından dakikada pomplanan litre cinsinden kan miktarının) %15'inden, vücuttaki toplam oksijen tüketiminin %20'sinden sorumludur ve vücuttaki toplam glukoz miktarının %25'ini tüketir (Vijay ve Morris, 2014).

2.1.2. Beyin ve Sinir Hastalıkları

Beyin ve sinir hastalıkları, MSS'yi etkileyen geniş bir yelpazeyi kapsar ve sinir hücrelerinin işlevlerini bozan çeşitli patolojik durumları içerir. Bu kapsamda, genetik kaynaklı hatalar, çeşitli kanser türleri, epilepsi gibi nöbet bozuklukları, kardiyovasküler kaynaklı durumlar (örneğin inme), enfeksiyonlar, konjenital ve gelişimsel bozukluklar (örneğin spina bifida) ve amyotrofik lateral skleroz, Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve AD hastalığı gibi dejeneratif bozukluklar yer almaktadır (Mishra ve diğ., 2021).

Genetik bozukluklar, bazı sinir sistemi hastalıkları ve/veya genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Örneğin, Huntington hastalığı, ilerleyici nörodejenerasyon ile karakterize edilen kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalık, Huntingtin adı verilen ve Huntington proteinini kodlayan bir gende meydana gelen bir mutasyon nedeniyle oluşan anormal şekilde katlanmış proteinlerin birikmesiyle ilişkilidir. Mutasyona uğramış proteinler, özellikle bazal ganglionlarda birikerek beyin dokusunda hasara yol açar.

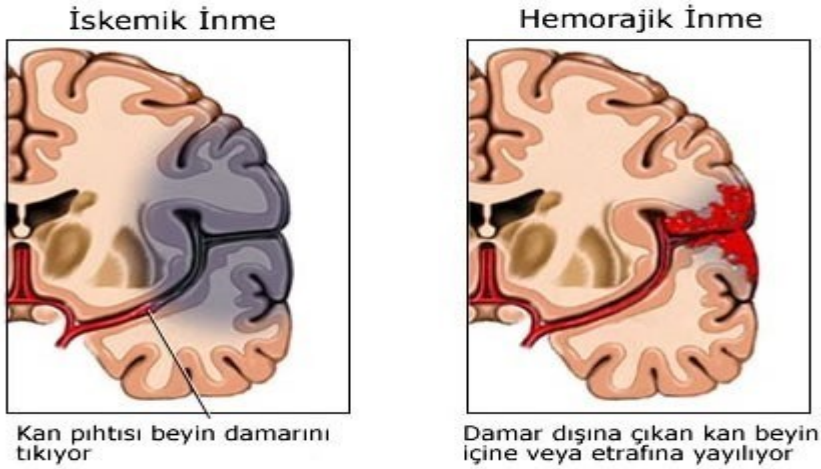
Dejeneratif hastalıklar, beyin hücrelerinin ilerleyici kaybı ile karakterize edilir ve bu hastalıklar arasında AD hastalığı, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz bulunur. AD hastalığı, özellikle bellek ve bilişsel işlevlerde gerilemeye yol açar, beyin korteksinde plak ve tangles oluşumuyla ilişkili olarak ilerler. Parkinson hastalığı, motor işlevleri etkiler ve dopamin üreten nöronların kaybıyla ilişkilidir. Multipl skleroz ise, sinir liflerinin etrafını saran miyelin tabakasının hasar görmesiyle ortaya çıkar ve çeşitli nörolojik belirtilere yol açar. Şekil 2.2'de multipl skleroz hastası bireyde miyelin zedelenmesini net bir biçimde gösteren bir görsel bulunmaktadır.



Şekil 2.2: Multipl skleroz hastası bireyde miyelin zedelenmesi (https://molekulerbiyolojivegenetik.org).

Nöbet bozuklukları, epilepsi, beyin aktivitesindeki anormal değişikliklerle karakterize edilir ve nöbetlere yol açar. Nöbetlerin türleri ve şiddeti, beynin hangi bölgesinin etkilendiğine bağlı olarak değişir. Tedavi genellikle antiepileptik ilaçlarla yönetilir; ancak, bazı vakalarda cerrahi müdahale gerekebilir (Chang ve Lowenstein, 2003).

Kardiyovasküler kaynaklı durumlardan olan inme, beyne kan akışının kesilmesi sonucu ortaya çıkar ve genellikle ani nörolojik bozukluğa yol açar. İnme, iskemik (kan pıhtısı nedeniyle) veya hemorajik (kanama nedeniyle) olabilir ve beyin dokusunda kalıcı hasara yol açabilir (Campbell ve diğ., 2019). Şekil 2.3'te iskemik ve hemorajik inme arasındakı farklılıkları gösteren bir görsel bulunmaktadır.



Şekil 2.3:İskemik inme ile hemorajik inme arasındakı farklılıklar (https://ticaret.edu.tr/saglik-kultur-ve-spor-daire-baskanligi/wp-content/uploads/sites/32/2021/09/saglik_merkezi_web_25.06.2021.pdf).

İskemik inme, beyne gelen kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu nöronların enerji kaynaklarının (oksijen ve glukoz) tükenmesiyle ortaya çıkar. En sık nedeni, damar duvarlarında biriken yağlı plaklar (ateroskleroz) nedeniyle oluşan trombüs (kan pıhtısı) veya emboli (başka bir damar duvarında birikip oradan koparak beyne ulaşan pıhtı) şeklinde görülür (Shi ve diğ, 2021).

Hemorajik inme, kafatası içindeki bir damarın yırtılması sonucu meydana gelir. Kanamanın lokalizasyonuna bağlı olarak, bu durum beyin dokusunun dışında veya içinde olarak iki grupta incelenir. Hemorajik inmenin başlıca nedenleri arasında yüksek tansiyon, arteriovenöz malformasyonlar (damar yapısındaki değişiklikler) ve anevrizmalar (atardamar çeperinin şişerek balonlaşması) bulunur. Özellikle anevrizmalar, ani ve ölümcül kanamalara yol açabilecek riskler taşır (Unnithan ve diğ., 2023).

Konjenital ve gelişimsel bozukluklar, genellikle doğuştan gelen bozukluklar olup, spina bifida gibi sinir sisteminin gelişimsel anormalliklerini içerir. Bu bozukluklar, doğum öncesi veya doğum sırasında gelişen yapısal değişikliklerle ilişkilidir ve çeşitli motor ve bilişsel işlev bozukluklarına yol açabilir (Mitchell ve diğ., 2004).

Menenjit ve ensefalit gibi beyin enfeksiyonları, beyin dokusunda iltihaplanma ve hasara neden olabilir. Ayrıca, çevresel toksinler ve metabolik bozukluklar, beyin sağlığını olumsuz etkileyebilir ve nörolojik sorunlara yol açabilir (Grandjean ve Landrigan, 2014).

2.1.3. Epilepsi

Epilepsi, MSS'nin yaygın bir bozukluğudur ve birçok nörolojik semptoma neden olabilir. Beynin elektriksel aktivitesindeki anormal değişikliklerden kaynaklanan ve çeşitli nöbetlerle kendini gösteren kronik bir nörolojik hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon kişiyi etkileyen bu hastalık, hem bireyler hem de toplumlar üzerinde önemli sağlık ve sosyoekonomik etkiler yaratmaktadır (Guerreiro, 2016). Epilepsinin tanımı ve anlaşılması, uzun yıllar süren araştırmalara dayanmakta olup, bu çalışmalardan elde edilen bulgular hastalığın patofizyolojisi, tanı yöntemleri ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur.

Epilepsinin patofizyolojik temelleri, beyin hücreleri arasındaki elektriksel iletişimdeki anormal değişikliklerle ilişkilidir. Epileptik nöbetlerin beyindeki elektriksel iletim (deşarj)

sistemindeki düzensizlikten kaynaklandığı ve bu elektriksel deşarjların çoğu zaman genetik, yapısal veya biyokimyasal anormallikler nedeniyle ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca, bazı epilepsi türleri, belirli genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Örneğin, "alfa1 voltaj kapılı-sodyum kanalı altbirim" isimli gendeki mutasyonlar, özellikle çocukluk dönemindeki bazı epilepsi türlerinde önemli bir rol oynayabilmektedir (Gill ve diğ., 2011; Wei ve diğ., 2017).

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, epileptik nöbetlerin nörolojik ve biyokimyasal temellerini aydınlatma açısından önemli bulgular sunmuştur. Yapılan bir çalışmada, sıçanlarda indüklenmiş epilepsi modellerinde nöbetlerin beyin korteksindeki anormal elektriksel aktivitelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu araştırma, epileptik nöbetlerin beyindeki elektriksel devrelerin bozulmasından kaynaklandığını ve bu devrelerin düzeltilmesinin tedavi sürecinde kritik olduğunu vurgulamaktadır (Shan ve diğ., 2018).

Ayrıca, sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, antiepileptik ilaçların etkinliğini ve güvenliğini test etmek için de kullanılmaktadır. Aydınlatıcı bir çalışma, Romoli ve diğ., (2019) tarafından gerçekleştirilmiş ve yeni antiepileptik ilaçların sıçan modellerindeki etkinliğini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, ilaçların nöbet sıklığı ve süresindeki değişiklikler incelenmiş ve bu ilaçların potansiyel terapötik faydaları üzerine önemli bilgiler sunulmuştur.

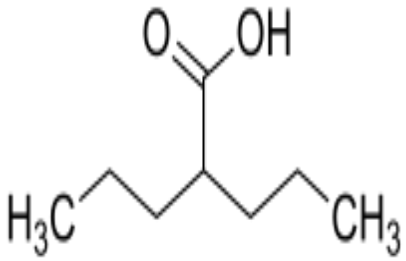
Sıçanlarda yapılan bu araştırmalar, epilepsinin patofizyolojisinin anlaşılmasına ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine büyük katkılarda bulunmaktadır. Epilepsinin mekanizmaları, genetik etkenler ve tedavi yöntemleri üzerine elde edilen veriler, klinik uygulamalarda daha etkili ve hedeflenmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

2.2. VALPROİK ASİT

2.2.1. Valproik Asit Hakkında Temel Bilgiler

Valproik asit (VPA; 2–propilpentanoik asit veya n–dipropilasetik asit) hem jeneralize hem de fokal nöbetlerin tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır. Kimyasal formülü Şekil 2.4'te verilmiş olan VPA, 2-propilpentanoik asidin bir tuzudur ve genellikle valproat adıyla bilinir. MSS üzerinde geniş etkileri bulunan bu ilaç, epilepsi, bipolar bozukluk ve migren gibi çeşitli nöropsikiyatrik durumların tedavisinde kullanılır (Rahman ve diğ, 2024).

7



Şekil 2.4: VPA'nın kimyasal formülü (https://drjcrbio.com/2-butyl-valeric-acid-4-octanecarboxylic-acid2-propylhexanoic-acid-3274-28-0/).

VPA'nın tedavi amacıyla kullanımına dair ilk onay, 1978 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından verilmiştir (Mackin ve Young , 2012). O zamandan bu yana, VPA epilepsi tedavisinde geniş biçimde kullanılmaktadır ve VPA'nın özellikle jeneralize nöbetlerde etkili olduğu gösterilmiştir (Glauser ve diğ., 2013). Ayrıca, VPA bipolar bozuklukta duygu durum dengeleyici olarak da onaylanmış ve mani dönemlerinin kontrolünde etkinliği klinik çalışmalarla desteklenmiştir (Bowden ve diğ., 1994). Migren profilaksisinde de Amerikan Baş Ağrısı Derneği tarafından önerilen ajanlardan biridir (Silberstein ve diğ., 2012). Ek olarak, bazı çalışmalar VPA'nın nöropatik ağrılar ve şizofreni semptomlarını azaltmada da potansiyel fayda sağlayabileceğini ortaya koymuştur (Basan ve diğ., 2003). Tüm bu hastalıkların yönetiminde, VPA'nın etkin olabilmesi için genellikle uzun süreli kullanımı gereklidir.

2.2.2. VPA'nın Farmakolojik Özellikleri

2.2.2.1. Sodyum Kanalı Blokajı

VPA'nın, nöronal sodyum kanallarını bloke ederek nöbetlerin yayılmasını engellediği düşünülmektedir. Bu, epileptik aktiviteleri azaltabilir (Zanatta ve diğ, 2019).

2.2.2.2. Gamma-Aminobütirik Asit Düzeylerinin Artırılması

VPA'nın, beyin üzerindeki inhibe edici etkisi sayesinde γ-aminobütirik asit (GABA) seviyelerini artırdığı ve bu yolla sinirsel aktivitenin denetlenmesine yardımcı olduğu öne sürülmektedir (Macdonald, 1989).

2.2.2.3. Histon Asetilasyonunun Düzenlenmesi

VPA'nın, histon asetilasyonunu etkileyerek gen ekspresyonunu değiştirdiği ve bu yolla nörolojik bozuklukların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Guidotti ve diğ, 2011).

2.2.2.4. Diğer İlaçlarla Etkileşimi

VPA diğer ilaçlarla etkileşime girebilir. Örneğin, karbamazepin ve fenobarbital gibi diğer antiepileptikler ile etkileşimde bulunabilir ve bu durum, ilaç seviyelerini değiştirebilir. Ayrıca, VPA'nın, sitokrom P_{450} enzim sistemini inhibe etme potansiyeli de bulunmaktadır. Bu da diğer ilaçların metabolizmasını etkileyebilir (Fan ve diğ, 2016).

2.2.2.5. Terapötik Etki Gösteren ve Serum, Plazma ile İdrarda Tespit Edilen Metabolitleri

VPA'nın organizmada metabolize edilmesi sonucunda terapötik etki gösteren çeşitli metabolitleri bulunmaktadır. Bu metabolitler Tablo 2.1'de verilmiştir.

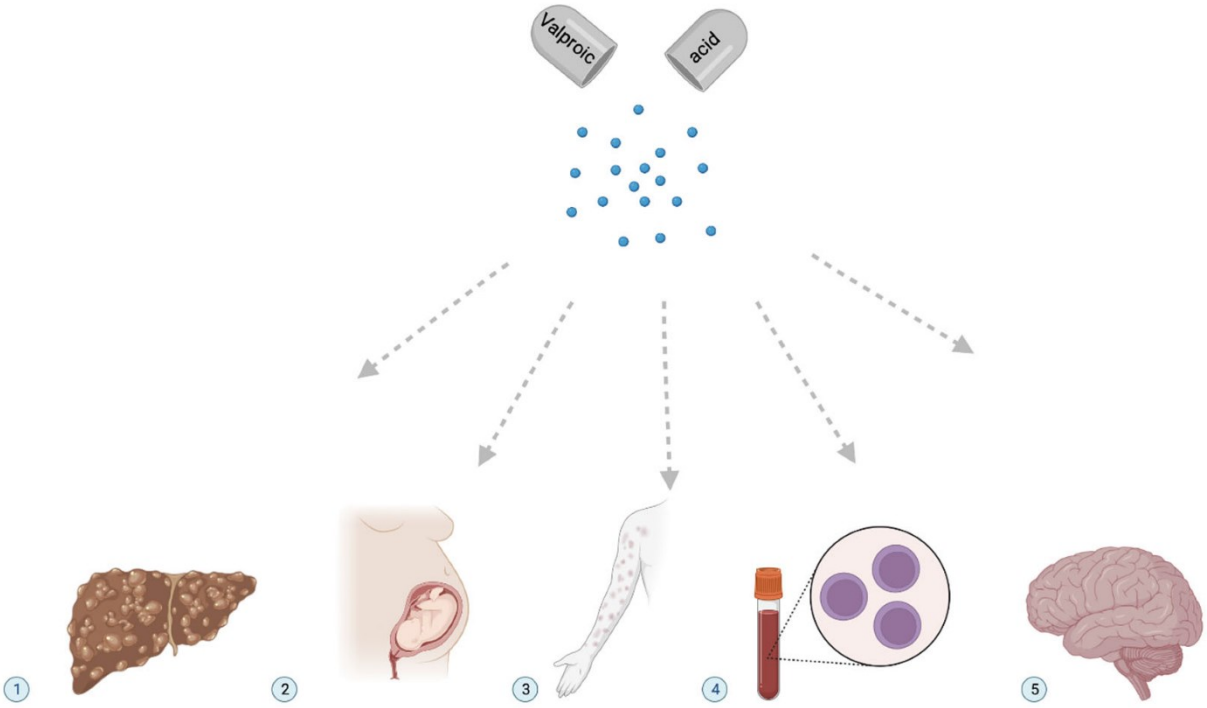
Tablo 2.1: VPA'nın terapötik etki gösteren ve serum, plazma ile idrarda tespit edilen metabolitleri (Shnayder ve diğ., 2023).

Metabolitin Adı	Klinik Etkisi	Tespit Edildiği Numune
VPA-glukuronid	Terapötik/Nötr Etki	Serum/Plazma/İdrar
2-n-propil-2-pentenoik asit	Terapötik Etki	Serum/Plazma/İdrar
Valproil-SCoA	Terapötik Etki	Serum/Plazma
4-en-VPA	Terapötik Etki	Serum/Plazma/İdrar
2-en-VPA	Terapötik Etki	Serum/Plazma/İdrar

2.2.2.6. Toksik Etki Gösteren ve Serum, Plazma ile İdrarda Tespit Edilen Metabolitleri

VPA metabolitlerinin toksisitesi, bu bileşiklerin insan vücuduna verebileceği hasar seviyesini ifade eder. VPA metabolitlerinin toksik etkileri doza bağlıdır ve MSS gibi tüm sistemi veya karaciğer gibi belirli bir organı etkileyebilir.

Buna karşılık, VPA'nın toksik etki gösteren metabolitlerinin meydana getirdiği bazı klinik etkilere ait bir görsel ise Şekil 2.5'te verilmiştir.



Şekil 2.5: VPA'nın toksik etki gösteren metabolitlerinin meydana getirdiği bazı klinik etkilere ait bir görsel (1: Hepatotoksisite, 2: Teratogenite, 3: Dermatit, 4: Trombositopeni, 5: Merkezi sinir sisteminde hasar) (Shnayder ve diğ., 2023)**.**

2.2.2.7. Yan Etkileri

Valproatın yaygın yan etkileri arasında midede bulantı ve ardından kusma, ağızda kuruluk hissi ve uyku hali yer alır. Ayrıca, bu ilacın ciddi sayılan yan etkileri arasında fonksiyonel bozukluk sonucunda gelişebilen karaciğer yetmezliği riski bulunmaktadır. Bundan dolayı, karaciğere özgü olan fonksiyon testlerinin hekimler tarafından düzenli ve sıkı olarak izlenmesi önemlidir. Diğer ciddi riskler arasında hastalarda artabilen intihar etme riski ve pankreatit sayılabilir. Hamilelik sırasında valproat kullanımı, prenatal dönemde ve gelişmekte olan fetuslarda ciddi anormalliklere yol açabilir ve bu sebeple, migren hastası olan doğurganlık çağındaki kadınlar için önerilmemektedir (Romoli ve diğ, 2019).

2.2.3. VPA'nın Epilepsideki Etkisi

VPA, epilepsi tedavisinde uzun yıllardır kullanılan etkili bir antiepileptik ilaçtır. Epilepsi, beyin hücrelerinde anormal elektriksel aktivitelerin sonucu olarak ortaya çıkan nöbetlerle karakterize edilen bir nörolojik bozukluktur. Valproatın, beyin nöronlarında sodyum kanallarını bloke ederek sinaptik iletimi düzenlediği düşünülmektedir. Sodyum/potasyum ve kalsiyum kanallarının blokajı, anormal elektriksel aktivitelerin yayılmasını engeller. Böylece, nöbetlerin sıklığını ve şiddetini azaltır. Bu etkileri ve tedavi edici özellikleri, çeşitli

mekanizmalar ve klinik bulgularla desteklenmiştir (Zanatta ve diğ, 2019). Valproatın antiepileptik etkisindeki bir diğer rolü GABA transaminaz enzimini inhibe ederek nörotransmitter GABA'nın seviyelerini artırma yeteneğidir. Bunun sonucunda ise beyindeki nöronal hiperaktivite azalır ve nöbet oluşumu engellenebilir (Bairy ve Madhyastha, 2025). VPA'nın, histon asetilasyonunu etkileyerek gen ekspresyonunu düzenlediği ve bu yolla nöronal stabiliteyi sağladığı düşünülmektedir. Histon asetilasyonu, genlerin aktif veya inaktif hale gelmesini etkileyebilir ve bu da nöronal fonksiyonların düzenlenmesine yardımcı olabilir (Löscher, 2002).

2.2.4. VPA'nın Migren ve Bipolar Bozuklukları Önleyici Etkisi

Migrenin patofizyolojisinde, beyin aktivitesindeki düzensizlikler ve aşırı uyarılma önemli bir rol oynar. VPA, migren ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmak için kullanılan etkili bir profilaktik (önleyici) ilaçtır. Çeşitli klinik çalışmalar, VPA'nın migren atağı sıklığını ve şiddetini anlamlı ölçüde azaltabileceğini göstermiştir. VPA, beyin nöronlarının stabilitesini artırarak, migren atağına yol açabilecek anormal elektriksel aktiviteyi azaltabilir (Hering ve Kuritzky, 1992; Shaygannejad ve diğ., 2006). VPA'nın, GABA düzeylerini artırarak, bu tür aşırı aktiviteyi inhibe etme potansiyeli bulunmaktadır. Sodyum ve kalsiyum kanallarının modülasyonu, sinaptik iletimi düzenleyerek migren atağını tetikleyebilecek anormal nöronal aktiviteleri azaltabilir (Bairy ve Madhyastha, 2025).

Bipolar bozukluk, mani ve depresyon atakları ile karakterize edilen bir psikiyatrik hastalıktır. VPA, özellikle mani ataklarının kontrol altına alınmasında etkilidir. Mani ataklar, anormal derecede yüksek ruh hali, hiperaktivite ve impulsif davranışlarla karakterizedir. VPA'nın, bu tür mani belirtilerini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, duygudurum stabilizasyonuna yardımcı olabileceği ve bipolar bozukluğu olan hastalarda duygudurum dalgalanmalarını azaltabileceği düşünülmektedir. Özellikle mani ve hipomani belirtilerinde etkili olabilir (Macritchie ve diğ., 2003).

2.2.5. VPA'nın Histon Deasetilaz Üzerine İnhibitör Etkisi

VPA'nın, histon deasetilaz (HDAC) enzimini inhibe ederek histon asetilasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu, gen ekspresyonunu düzenleme kapasitesini etkiler ve genellikle genlerin daha aktif hale gelmesine yol açar. Preklinik çalışmalarda, valproatın HDAC inhibitör etkisinin, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar üzerinde olumlu etkiler yaratabileceği bulunmuştur (Bairy ve Madhyastha, 2025). Örneğin, HDAC inhibisyonunun, nöroplastisiteyi

artırma, hücre ölümünü azaltma ve antienflamatuvar etkiler sağlama gibi potansiyel yararları olabilir. HDAC inhibitörleri genel olarak nöroprotektif etkiler ve sinirsel plastisiteyi artırma kapasitesi ile ilişkilendirilmiştir. VPA'nın bu etkileri, epilepsi ve bipolar bozukluk gibi durumlarda tedaviye katkıda bulunabilir (Monti ve diğ., 2009).

2.2.6. Sıçanlarda VPA ile Oluşturulan Beyin Hasarı

Genellikle epilepsi, bipolar bozukluk ve migren gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir antiepileptik ilaç olmasına rağmen, VPA'nın beyin üzerindeki etkileri ve potansiyel toksisite riski, sıçan hayvan modellerinde geniş bir şekilde araştırılmıştır (Wilson ve diğ., 2014; Turkyilmaz ve diğ., 2020; Du ve diğ., 2025; Jiang ve diğ., 2025).

2.2.6.1. Nörotoksisite ve Hipokampal Hasar:

Yüksek dozda kullanılan VPA, sıçanlarda hipokampal bölge üzerinde nörotoksik etkilere neden olabilir. Hipokampal hasar, öğrenme ve bellek işlevlerinde bozulmalara yol açabilir. VPA'nın beyin üzerindeki toksik etkileri, oksidatif stres, enflamasyon ve nöronal apoptoz (programlanmış hücre ölümü) ile ilişkilidir. VPA'nın, hipokampal nöronlarda oksidatif stres, enflamasyon ve apoptozu tetikleyerek hasara neden olduğu bulunmuştur. Hipokampüste hücre kaybı, glial aktivasyon ve sinaptik değişiklikler gözlemlenmiştir (Löscher, 2002).

2.2.6.2. Nöroenflamasyon

VPA'nın, beyin iltihaplanmasına neden olabilecek enflamatuvar yanıtları artırabileceği bulunmuştur. Enflamasyon, nörolojik hasar ve fonksiyonel bozukluklarla ilişkilidir. VPA'nın, beyin iltihaplanmasını artırdığı ve bu iltihaplanmanın nöronal hasara ve fonksiyonel bozulmalara neden olduğu bulunmuştur (Liu , 2017; Terim Kapakin ve diğ., 2024).

2.2.6.3. Oksidatif Stres

Serbest radikaller bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren, oldukça reaktif ve çok çeşitli biyomoleküllerle birleşerek bu biyomoleküllerin fizikokimyasal özelliklerini değiştirebilen türlerdir. Serbest oksijen radikalleri veya daha sık kullanılan ismi ile ROS'lar, normalde hücresel metabolizma sırasında mitokondrilerde üretilir ve aerobik hücreler bu fizyolojik üretime karşı koyabilecek antioksidan savunma mekanizmaları ile donatılmıştır. Serbest radikallerin ve dolayısı ile ROS üretiminin arttığı veya temizlenmesinin azaldığı durumlarda, oksidatif stres gelişir; ki, bu da akut veya kronik nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde temel bir öneme sahip olabilir (Marzatico ve Café, 1993; Teleanu ve diğ., 2022).

ROS’lar aşırı üretildiğinde, yaşlanmanın ilerlemesinde ve kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli bozukluklarda rol oynayan moleküllerin oksidatif bozulmasına neden olabilir. Dahası, aşırı miktarda ROS, hücrenin redoks dengesini oksidatif duruma doğru kaydırarak ilgili hücrelerde işlev bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (Barnham ve diğ., 2004; Durmuş ve diğ., 2005). Bununla birlikte, doğal olarak, vücut/organizma oksidatif stresin sonuçlarını dengeleyebilecek antioksidanlar gibi çeşitli mekanizmalara sahiptir. Bu antioksidanlar endojen olarak üretilebilir veya eksojen kaynaklı olabilir. Böylece, aşırı ROS üretimini sınırlandırabilir ve etkilenen hücresel moleküllerin oksidasyonunu azaltabilirler (Misrani ve diğ., 2021).

Yüksek oksijen ve enerji tüketimi, düşük antioksidan seviyeleri ve rejeneratif kapasitesinin daha az olması nedeni ile beyin dokuları oksidatif hasara karşı daha hassas hale gelmektedir. Oksidatif stres, sinaps ve nöronların işlev kaybına sebep olarak AD gibi beyin hastalıklarının tetiklenmesini destekler (Dalle-Donne ve diğ., 2003). ROS’lar nöronlardaki çoklu doymamış yağ asitlerine saldırarak malondialdehit ve 4-hidroksinonenal gibi lipit radikallerinin oluşumuna neden olur. Ayrıca, DNA çift sarmallarının kırılması sonucunda sarmal içi ve sarmallar arası çapraz bağlar, protein DNA çapraz bağları, DNA mutasyonları ve DNA’da yapısal değişiklikler oluşturarak kanser de dahil inme gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir (Chavda ve diğ., 2022).

2.2.6.4. Nöronal Apoptoz ve Kognitif (Davranışsal) Fonksiyonlar

Valproatın nöronal hücrelerde apoptozu tetikleyebileceği ve beyin hücrelerinin ölümüne neden olabileceği bildirilmiştir. Bu durum, beyin dokusunda kalıcı hasara yol açabilir. VPA'nın sıçanlarda öğrenme ve bellek işlevleri üzerinde olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir (Wu ve diğ., 2016). VPA'nın nörogelişimsel etkileri sıçan modellerinde incelenmiştir ve yüksek doz valproatın, beyin gelişimi üzerindeki etkileri ve otizm-spektrum bozuklukları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Sıçanlarda yapılan preklinik çalışmalar, VPA'nın uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarının beyin hasarına yol açabileceğini ortaya koymuştur (Sgobio ve diğ., 2010). VPA'nın sıçanlarda oluşturduğu beyin hasarı, mikroskopik incelemelerde nöronal dejenerasyon, hipokampal bölgede hücre kaybı ve glial aktivasyon gibi bulgularla gösterilmiştir. Apoptoz ve nekroz gibi hücre ölüm mekanizmaları, valproatın beyin üzerindeki toksik etkilerini anlamada önemli bir rol oynar (Wang ve diğ., 2011).

2.3. *MORİNGA OLEİFERA* LAM. BİTKİSİ

2.3.1. Genel ve Botanik Özellikleri

Moringa oleifera Lam. (MO), Moringaceae familyasına ait çok yıllık bir bitkidir. Moringaceae familyasının ise yaklaşık 33 türü vardır. Bunların arasından, *M. oleifera, M. ovalifolia, M. peregrina, M. pygmaea, M. rivae, M. ruspoliana ve M. stenopetala* türleri en iyi bilinenleri arasındadır (Dahot, 1988; Anwar ve diğ., 2007). Anavatanı Kuzey Hindistan olup, dünyanın birçok tropikal ve subtropikal bölgesinde yetiştirilmektedir. Bu bitki yüksek besin değeri ve tıbbi özellikleriyle ünlüdür (Soto ve diğ., 2025). Oldukça uzun bir ağaç olan MO'nun boyu 10-12 metreye kadar uzamaktadır (Şekil 2.6). Yaprakları koyu yeşil renkli, parlak ve yuvarlaktır. Çiçekleri küçük, beyaz renkli ve hoş kokulu; meyveleri uzun, silindirik, kahverengi renkte ve tohum doludur (Roland, 2020). MO'ya ait bazı görseller Şekil 2.7, Şekil 2.8 ve Şekil 2.9'da verilmiştir.

M. oleifera Lam., tropikal ve subtropikal iklimlerde yetişse de ılıman iklimler de bu bitkinin büyümesi için uygundur. Yüksek sıcaklık, az su ve fakir toprak koşullarında bile iyi yetişebilir. MO'nun yetişmesi için ideal sıcaklık 25-35°C arasında olmalıdır. Derin, suyu tutan topraklar yerine, iyi drenajlı, kuraklığa dayanıklı topraklar daha uygundur. Bu özellikleri onu kurak bölgelerde ve suyun az olduğu alanlarda doğal olarak yetiştirilebilen bir bitki haline getirmektedir (Anwar ve diğ., 2007).



Şekil 2.6: *M. oleifera* ağacı (https://www.inaturalist.org/observations/278087466).



Şekil 2.7: *M. oleifera*'nın tohumları (Gokulapriya ve diğ., 2025).



Şekil 2.8: *M. oleifera*'nın yaprakları (Gokulapriya ve diğ., 2025).



Şekil 2.9: *M. oleifera*'nın çiçekleri (Gokulapriya ve diğ., 2025).

M. oleifera Lam., tropik ve subtropik bölgelerin birçok ülkesinde dağılım gösteren oldukça kıymetli bir bitkidir. Yüksek besin profili/içeriği ile yerel tıpta etkileyici bir kullanım alanı bulmaktadır. Bu bitkinin yaprak, kök ve tohum gibi çeşitli kısımları önemli minerallerden zengin olup; ayrıca, iyi bir vitamin, β-karoten, protein, amino asit ve çeşitli fenolik bileşiklerin kaynağıdır. MO bitkisi zeatin, kuersetin, β-sitosterol, kafeoil kuinik asit ve kaempferolün zengin ve nadir bir kombinasyonunu sağlar. MO, etkileyici ve yüksek besin değerinin yanı sıra tıbbi değeri açısından da çok önemlidir. Bu bitkinin yaprak, kök, tohum, kabuk, meyve, çiçek ve olgunlaşmamış bakla gibi çeşitli kısımları kalp ve dolaşım uyarıcıları olarak hareket eder. Antitümör, antipiretik, antiepileptik, antienflamatuvar, antiülser, antispazmodik, diüretik özelliklere sahiptir. Ayrıca, antihipertansif, kolesterol düşürücü, antioksidan, antidiyabetik, hepatoprotektif, antibakteriyel ve antifungal aktiviteler göstermekte ve özellikle Güney Asya'daki yerel halk tarafından tıbbi amaçlı olarak farklı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Anwar ve diğ., 2007). Ayrıca, bu bitki tohumlarının biyodizel üretiminde iyi bir kaynak olabileceği (Aleman-Ramirez ve diğ., 2025) ve hem ticari faaliyetlerden kaynaklanan kirlenmiş atık su kaynaklarının hem de ham nehir suyunun arıtılması için potansiyel bir biyo-pıhtılaştırıcı (Magaji ve diğ., 2015) olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

2.3.2. Kimyasal İçeriği ve Besin Profili

M. oleifera, gıda ve tıbbi kullanımlar için son derece zengin bir kimyasal bileşime sahiptir. Bu bitkinin yaprakları, meyveleri, tohumları ve kökleri pek çok yararlı maddeyi barındırmaktadır. MO'nun içeriğindeki en dikkat çekici maddeler arasında vitaminler, mineraller, proteinler, amino asitler, antioksidanlar ve flavonoidler yer alır (Calizaya-Milla ve diğ., 2022; Khalid ve diğ., 2023).

Moringanın hem tedavi edici hem de profilaktik olmak üzere birçok terapötik kullanımı vardır. Geleneksel tıpta birçok ülkede MO'nun kabuğu, özsuyu, kökleri, yaprakları, tohumları, yağı ve çiçekleri kullanılmaktadır. Karaciğer, gözler, beyin, safra kesesi, sindirim, solunum ve bağışıklık sistemlerini güçlendirmesinin yanı sıra; bu geleneksel ilaç mide ağrısı, nezle, kanser, mide ülseri, cilt rahatsızlıkları, sinirsel bozukluklar, diyabet, yorgunluk, laktasyonda süt arttırıcı, iktidarsızlık, ödem, kramplar, hemoroit, baş ve diş eti ağrıları gibi hastalıkları tedavi etmek için kullanılır. Bir bardak taze Hindistan cevizi suyu, bir çay kaşığı bal ve MO'nun taze yaprak özünden oluşan bir karışım kolit, kolera, ishal ve dizanteri için çok etkili bir bitkisel ilaç olarak tıbbi halk ilacı şeklinde kullanılır (Gokulapriya ve diğ., 2025).

Yapılan çalışmalarda, MO yapraklarının portakaldan 7 kat fazla C vitamini, havuçtan 4 kat daha yüksek miktarda A vitamini (β-karoten) içerdiği; ayrıca, E vitamini ve B-kompleks vitaminler (B_1, B_2, B_3, B_6, folat ve pantotenik asit) açısından zengin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ıspanaktan yaklaşık 85 kat daha fazla magnezyum, mantardan 46 kat daha fazla bakır, tofudan 15 kat daha fazla çinko ve 4 kat daha fazla kalsiyum, pancar yapraklarından ve muzdan 3 kat daha fazla potasyum, zenginleştirilmiş tahıllardan 1 kat daha fazla demir, kabak çekirdeğinden 7 kat daha fazla arginin, soya fasulyesinden 3 kat daha fazla triptofan, kavrulmuş soya fasulyesinden 2 kat daha fazla tirozin, tempehten 1 kat daha fazla lizin ve yoğurttan da 2 kat yüksek protein içerdiği belirlenmiştir (Fuglie, 1999; Ma ve diğ., 2019; Kumari ve diğ., 2022; Abbas ve diğ., 2025). MO'nun taze yapraklarının besin içerikleri ile yaygın bazı besin maddelerinin içeriklerinin karşılaştırıldığı bilgiler Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2: *M. oleifera*'nın taze yaprakları ile bazı yaygın gıdaların besin içerikleri bakımından karşılaştırılması (Gokulapriya ve diğ., 2025).

Besin Maddeleri	Yaygın Gıdalar	*M. oleifera*'nın Taze Yaprakları	*M. oleifera*'nın Kuru Yaprakları
A vitamini	0,0018 g/100 g havuç	0,0068 g/100 g	0,0189 g/100 g
C vitamini	0,003 g/100 g portakal	0,22 g/100 g	0,0073 g/100 g
Kalsiyum	0,12 g/100 g süt	0,44 g/100 g	2,003 g/100 g
Potasyum	0,88 g/100 g muz	0,259 g/100 g	1,324 g/100 g
Protein	3,1 g/100 g yoğurt	6,7 g/100 g	27,1 g/100 g

Moringa bitkisinin hem yaprak hem de tohumları önemli fitokimyasallardan fazlaca zengindir; flavonoidler, glukosinolatlar, alkaloidler, fenolik asitler, terpenler, sitosteroller, mineraller, vitaminler, amino asitler ve yağ asitleri taşımaktadır. Tohumlarından ekstre edilen yağın, yüksek miktarda esansiyel yağ asitleri (ω-3, ω-6 ve ω-9) içermesinden dolayı zeytinyağına iyi bir alternatif besin kaynağı olarak görülmektedir (Mersin ve Saltan İşcan, 2022).

2.4. *MORİNGA OLEİFERA*'NIN ÇEŞİTLİ DOKU HASARLARINA ETKİLERİ

Farklı kimyasal ajanlarla çeşitli dokular üzerinde oluşturulan farklı hasarlara karşı MO'nun etkilerinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ise çoğunlukla

MO'nun çeşitli kısımlarından hazırlanan ekstreleri kullanılmış ve bu ekstrelerin koruyucu ve/veya iyileştirici etkileri araştırılmıştır.

Tek doz ve intraperitoneal olarak 200 mg/kg tiyoasetamid enjeksiyonu ile hepatotoksisite oluşturulmuş sıçanlara MO yapraklarından hazırlanmış ekstrenin 26 gün 300 mg/kg dozda oral olarak verildiği çalışmada, hem biyokimyasal hem de histolojik olarak hepatositlerde meydana gelen bozulmanın, MO ekstresinin verilmesi ile tersine çevrildiği; MO'nun bu etkilerinin antioksidan, antiapoptotik ve enflamatuar biyobelirteçlerin düzenlenmesi yoluyla tiyoasetamid kaynaklı sıçan karaciğer hasarına karşı hem iyileştirici hem de koruyucu potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Mousa ve diğ., 2019). Bir başka çalışmada, kadmiyum ile hepatorenal toksisite ve oksidatif stres oluşturulmuş sıçanlara, 30 gün süre ile 400 mg/kg MO ekstresi verilmesinin her iki dokuda meydana gelen oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği hem biyokimyasal hem de histokimyasal olarak gösterilmiştir (Saleh, 2019). Mahmoud ve diğ. (2022) tarafından yapılan çalışmada ise, CCl_4 ile indüklenen hepatik ensefalopati oluşturulmuş farelerin hem hipokampüsünde hem de serebral korteksinde hasar meydana gelmiş; bunun sonucunda da antioksidan moleküllerin/enzimlerin, pro-enflamatuvar sitokinlerin serum ve/veya dokulardaki bozulmuş seviyelerine eşlik eden histolojik bozulmaların, MO yaprak ekstresi verilmesi ile normale döndüğü bildirilmiştir.

MO yaprağının etanol ekstresinin sıçanlarda uranil asetat kaynaklı testis disfonksiyonuna karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada ise sıçanların testislerinde meydana gelen cinsiyet ve streoid yapılı spesifik hormonların seviyelerindeki ve bazı antioksidan enzimlerin aktivitelerindeki uranil asetat kaynaklı azalmanın 300 mg/kg MO yaprak ekstresi verilmesi ile normale döndüğü gösterilmiştir (Ragab ve diğ., 2024).

Hidrokarbon türevi olan bir çeşit sprey boya ile akciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda eritrosit, lökosit ve trombositlerin sayılarındaki hematolojik değişikliklere akciğer dokularındaki histolojik bozulmaların eşlik ettiği; buna karşın, 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında sulu MO ekstrelerinin meydana gelen tüm değişimlere karşı koruyucu etki gösterdiği ifade edilmiştir (Ehi-Omosun ve Ajufoh, 2024). Son yapılan çalışmalardan birinde ise 500 mg/kg/gün olarak uygulanan valproat ile oluşturulan oksidatif akciğer doku hasarında, 300 mg/kg/gün olacak şekilde MO'nun etanol ekstresi verilmesinin valproat kaynaklı oksidatif stresi azaltarak histopatolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde iyileştirici/koruyucu bir etki gösterdiği saptanmıştır (Magaji ve diğ., 2025).

Sıçanlarda monosodyum glutamat (MSG) ile oluşturulan serebellar ataksi modelinde, MO yaprak ekstresi sıçanların bozulmuş davranışsal özelliklerini ve antioksidan sistemde görevli bazı proteinlerin ekspresyonunu uyararak koruyucu etki göstermiştir (Kiwan ve diğ., 2025). İyi bilinen bir nörotoksin olan ve çeşitli nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilen alüminyum tuzu ile sıçanlarda indüklenen kortikal nörodejenerasyonda, bilişsel performans, beyin oksidatif/nitrozatif stres, nöroenflamasyon, apoptotik hücre ölümü ve bunlarla ilişkili histopatolojik değişiklikler araştırılmış ve MO ekstresinin potansiyel önleyici etkisi değerlendirilmiştir. Buna göre, MO ekstresinin bilişsel öğrenmeyi ve hafızayı geliştirdiği, antioksidan enzim aktivitelerini artırdığı, oksidatif/nitrozatif stresin ve enflamatuvar sitokinlerin oluşumunu azalttığı, kortikal ve hipokampal yapılardaki nörodejeneratif hasarın onarımını kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Hindawy ve diğ., 2024).

M. oleifera, yüksek antioksidan içeriğine sahip bir bitkidir ve bu özellikleriyle beyin hasarını önlemede ve var olan hasarları iyileştirmede faydalı olabilir. Bileşiminde bulunan flavonoidler, fenolik asitler, karotenoidler ve C vitamini gibi antioksidan bileşikler serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koymaya yardımcı olur. Serbest radikallerin etkisiyle beyin hücreleri oksidatif strese maruz kalmakta ve bu durum beyin fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilmektedir. MO, bu radikalleri nötralize ederek beyin hücresi hasarını azaltabilir; böylece, sinir sistemini ve beyin sağlığını koruyabilir (Mersin ve Saltan İşcan, 2022).

Beyin hasarının iyileşmesinde iltihabın (enflamasyonun) yönetilmesi önemli bir rol oynar. MO'nun iltihap giderici özelliği beyin yaralanmalarının tedavisinde etkili olabilir. İçerdiği saponinler ve flavonoidler, iltihabın neden olduğu hasarı azaltır ve beyin iltihabının kontrol altına alınmasında etkili olabilir. Beyindeki iltihabın azaltılması, hasarlı beyin hücrelerinin iyileşmesine ve genel iyileşmenin hızlanmasına yardımcı olabilir (Azlan ve diğ., 2023).

M. oleifera'nın beyin hasarına karşı etkileri sadece antioksidan ve antienflamatuvar özellikleriyle sınırlı değildir. Yapılan araştırmalar bu bitkinin sinir hücrelerinin yenilenmesini sağladığını ve beyin fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermektedir. Beyin hücrelerinin, nörotransmitterlerin ve sinir uçlarının yenilenmesini artırarak beynin bilişsel ve hafıza fonksiyonlarını iyileştirir. Bu özellikler, özellikle travmatik beyin hasarı geçiren bireylerde beynin daha hızlı iyileşmesine yardımcı olmaktadır (Siracusa, 2020). Ayrıca, MO'nun içeriğinde bulunan beta-sitosterol ve moringin gibi maddeler beyin dokularını korumakta ve rejenerasyonunu hızlandırmaktadır (Xiong ve diğ., 2021). Özellikle Parkinson ve AD gibi

nörodejeneratif hastalıklarda beyin dokusunun onarılmasına da yardımcı olmaktadır (Worku ve Tolossa, 2024).

Nörodejeneratif hastalıklar, küresel yaşlı yetişkin nüfusunu önemli ölçüde etkilemektedir. Bu hastalıklar, sinir hücrelerinin dejenerasyonu ve ardından gelen hasar ile karakterize olup, nörolojik fonksiyonun kademeli olarak kaybına yol açmakta ve daha sonra yaşlı yetişkinlerin yaşam kalitesini etkilemektedir. MO'nun nörolojik hastalıklar gibi çeşitli kronik hastalıklar üzerindeki potansiyel koruyucu rol oynamasında flavonoidler, polifenoller, saponinler (terpenoidler) ve tanenler gibi biyoaktif bileşikler bakımından zengin olması sonucunda güçlü antioksidan etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır (Worku ve Tolossa, 2024; Mikail ve diğ., 2025). Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıkların patogenezine birincil derecede katkıda bulunur ve MO, antioksidan aktiviteyi artırarak sinir hücresi hasarını koruyabilir. MO'nun etki mekanizmalarını ve spesifik terapötik potansiyelini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte; mevcut kanıtlar, bu bitkinin bileşenlerinin ve etkilerinin nörodejeneratif hastalıkların etkileriyle mücadelede doğal bir çözüm olarak önemli bir umut vaat ettiğini göstermektedir. Nöroprotektif bir ajan olarak MO'nun biyokimyasal, farmakolojik, toksikolojik ve nutrasotik etkilerinin daha fazla araştırılması, bu koşullar için daha etkili tedaviler geliştirmenin yolunu açabilir (Dewi ve diğ., 2024).

MO'nun anılan bu etkilerinden yola çıkılarak, bu tez çalışmasında, sıçanlara 0,5 g/kg/gün olacak şekilde valproat verilmesi ile meydana getirilen beyin hasarı üzerine, MO yapraklarından hazırlanan %70'lik etanol ekstresinin (0,3 g/kg/gün) koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Epilepsi tedavisinde kullanılan valproat kaynaklı beyin hasarında MO ekstresinin koruyucu etkisinin gösterilmesinin epilepsi tedavisine katkı sağlayabileceği kanısındayız.

3. YÖNTEM

3.1. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Deneylerde kullanılan kimyasal maddelerin tamamı Merck, Sigma-Aldrich, Fluka ve/veya Riedel de Haën markalarından temin edilmiş olup, her biri analitik saflıktadır.

3.2. DENEYLERDE KULLANILAN LABORATUVAR CİHAZLARI

Bu tez çalışması kapsamındaki analizlerde ve deneylerde kullanılan cihazların ve ekipmanların listesi Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1: Analizlerde ve deneylerde kullanılan cihazlar ve ekipmanlar.

Cihazın/Ekipmanın Adı	Marka/Model Bilgisi
Analitik Terazi	Radwag XA 60/220/X
Analitik Terazi	Radwag XA AS/220/C/2
Buzdolabı	Arçelik
Derin Dondurucu (-20 ºC)	Beko
Derin Dondurucu (-80 ºC)	New-Brunswick Scientific
Destile Su Cihazı	Brand MonoDest 3000
Etüv (Kuru Hava Sterilizatörü)	Memmert UNB 500
Floresan Mikroplayt Okuyucu	BioTek FLx808 Fluoresans Microplate Reader
Homojenizatör	Cam Homojenizatör
Mikroplayt Okuyucu	BioTek Elx800 Absorbance Microplate Reader
pH Metre	Hanna pH/ORPvMeter HI 2211
Santrifüj Cihazı	Denley BS400
Santrifüj Cihazı (Soğutmalı)	Sigma Laboratory Centrifuges 3K30
Spektrofotometre	Shimadzu UVmini-1240 Model Spectrophotometer
Spektrofotometre	Shimadzu UV-1700 UV-Visible Spectrophotometer
Vorteks	Fisons Whirlimixer

3.3. DENEYDE KULLANILAN BİTKİ NUMUNESİNİN VE EKSTRESİNİN HAZIRLANMASI

Temmuz 2018'de Sokoto Eyaleti/Nijerya'nın Sokoto Kasabası'ndaki çiftliklerden toplanan ve Usmanu Danfodiyo Üniversitesi, Sokoto Biyolojik Bilimler Bölümü, Botanik Birimi'nden Taksonomist Umar Abdullahi (PhD) tarafından tanımlanan MO'nun taze yaprakları (Herbaryum No: UDUS/VS/2011/31), laboratuvarda ve temiz bir yerde kurutuldu ve ardından toz haline getirildi. 10 g yaprak tozu, %70'lik etanol çözeltisinde Sokshlet ekstraktörü

kullanılarak ekstre edildi. Ekstraksiyon işlemini takiben, düşük basınç altında ve sabit sıcaklıkta çözücü fraksiyonun evaporasyonu gerçekleştirildi. Bu şekilde hazırlanan ham ekstre küçük miktarlarda Eppendorf tüplerine alındı ve kullanılıncaya kadar -20ºC'de saklandı.

3.4. DENEY HAYVANLARI VE OLUŞTURULAN GRUPLAR

Bu tez projesi Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 10.02.2020 tarihli ve 11.2020 mar. protokol numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir. Projede Sprague Dawley ırkı dişi sıçanlar (46 adet; 3-3,5 aylık) kullanıldı. Deney boyunca, tüm hayvanlar musluk suyuna serbestçe ulaşabildikleri polipropilen kafeslerde, standart pellet yem ile beslendiler. Rastgele seçilen sıçanlar aşağıda gösterildiği şekilde 4 gruba ayrıldı.

1.Grup (n=8): Kontrol grubunu oluşturan bu sıçanlara 1 mL %0,9 NaCl çözeltisi gavaj tekniği ile verildi.

2.Grup (n=15): Bu grubu oluşturan hayvanlara MO'nun taze yapraklarından %70'lik etanol ile hazırlanan ekstresi 0,3 g/kg/gün olacak şekilde gavaj tekniği ile 15 gün boyunca verildi.

3.Grup (n=8): Bu grubu oluşturan sıçanlara SVP 0,5 g/kg/gün olacak şekilde gavaj tekniği ile 15 gün boyunca verildi.

4.Grup (n=15): Bu grubu oluşturan sıçanlara ise aynı doz ve aynı süre boyunca SVP + MO'dan %70'lik etanol ile hazırlanan ekstresi gavaj tekniği ile verildi. 16. günde, bir gece öncesinden aç bırakılan sıçanlar anestezi altında sakrifiye edildi. Ardından, dekapitasyon ile alınan sıçanların kafaları deney gününe kadar -76 ºC'de muhafaza edildiler.

3.5. BEYİN DOKU HOMOJENİZATLARININ HAZIRLANMASI

Deney gününe kadar -76ºC'de muhafaza edilen sıçan kafaları, homojenizasyon işleminden önce bir gece boyunca -20ºC'de, sonraki gece de +4ºC'de bekletildi. Ertesi gün, kafatasları açılarak beyin dokuları teker teker çıkarıldı. Alınan dokular soğutulmuş %0,9 NaCl çözeltisi ile yıkanıp temizlendikten sonra süzgeç kâğıdı ile kurutuldu ve tartıldı. Tartım işleminin ardından her bir doku uygun hacimde soğutulmuş %0,9 NaCl çözeltisi ile soğuk ortamda ve cam homojenizatör yardımı ile %10'luk (ağırlık/hacim) olacak şekilde mümkün olan en hızlı şekilde homojenize edildi. Hazırlanan homojenizatlar +4ºC'de soğutmalı

santrifüjde ve 10.000 x g'de 20 dakika santrifüje edildi. Elde edilen süpernatantlarda ileri okside protein ürünleri (AOPP) ve protein karbonil (PK) seviyeleri ile süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon-S-transferaz (GST), asetilkolin esteraz (AChE), paraoksonaz1 (PON1), aril esteraz (ARE), sodyum/potasyum ATPaz (Na^+/K^+-ATPaz), ksantin oksidaz (XO), karbonik anhidraz (CA), laktat dehidrojenaz (LDH) aktiviteleri ve toplam protein miktarları tayin edildi.

3.6. BEYİN DOKULARINDA AOPP MİKTAR TAYİNİ

Beyin dokularında AOPP miktarı Witko-Sarsat ve diğ. (1996) tarafından geliştirilen yönteme göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Bu deneyde kullanılan tüm çözeltiler literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Witko-Sarsat ve diğ., 1996).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında AOPP miktar tayini literatürde tarif edildiği şekilde yapıldı (Witko-Sarsat, ve diğ., 1996).

3.7. BEYİN DOKULARINDA PK MİKTAR TAYİNİ

Beyin dokularında PK miktarı deneyi Levine ve diğ. (1990) tarafından geliştirilen yönteme göre belirlendi.

Kullanılan Çözeltiler

Bu deneyde kullanılan tüm çözeltiler literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Levine ve diğ., 1990).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında PK miktar tayini için deneyler Levine ve diğ. (1990) tarafından literatürde gösterildiği şekilde yapıldı.

3.8. BEYİN DOKULARINDA SOD AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında SOD aktivitesi Mylroie ve diğ. (1986) tarafından bulunan metoda göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltilerin tamamı literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Mylroie ve diğ., 1986).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında SOD aktivitesinin belirlenmesi için deneyler literatürde gösterildiği şekilde yapıldı (Mylroie ve diğ., 1986).

3.9. BEYİN DOKULARINDA CAT AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında CAT aktivitesinin tayininde Aebi (1984) metodu kullanıldı.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltiler literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Aebi, 1984).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında CAT aktivitesinin tayini için deneyler Aebi (1984) tarafından literatürde gösterildiği şekilde yapıldı.

3.10. BEYİN DOKULARINDA GPx AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında GPx aktivitesi Wendel (1981) metoduna göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltilerin tamamı literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Wendel, 1981).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında GPx aktivitesinin tayininde deneyler Wendel (1981) tarafından literatürde gösterildiği şekilde yapıldı.

3.11. BEYİN DOKULARINDA GR AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında GR aktivitesinin tayininde Beutler (1971) metodu kullanıldı.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltiler Beutler (1971) yönteminde belirtildiği şekilde hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında GR aktivitesinin tayininde deneyler literatürde belirtildiği şekilde yapıldı (Beutler, 1971).

3.12. BEYİN DOKULARINDA GST AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında, GST aktivitesinin tayininde Habig ve Jakoby (1981) metodu kullanıldı.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltilerin tamamı literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Habig ve Jakoby, 1981).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında GST aktivitesinin belirlenmesi için deneyler literatürde gösterildiği şekilde yapıldı (Habig ve Jakoby, 1981).

3.13. BEYİN DOKULARINDA AChE AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında AChE aktivitesi, Ellman ve diğ. (1961) tarafından geliştirilen metoda göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltiler literatürde tarif edildiği şekilde hazırlandı (Ellman ve diğ., 1961).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında AChE aktivitesinin tayininde deneyler literatürde belirtildiği şekilde yapıldı (Ellman ve diğ., 1961).

3.14. BEYİN DOKULARINDA PON1 AKTİVİTESİ TAYİNİ

Beyin dokularında PON1 aktivitesin belirlenmesinde Furlong ve diğ. (1988) tarafından belirlenen yöntem kullanıldı.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltilerin tamamı literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Furlong ve diğ., 1988).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında PON1 aktivitesinin tayininde deneyler Furlong ve diğ. (1988) tarafından geliştirilen yöntemde belirtildiği şekilde yapıldı.

3.15. BEYİN DOKULARINDA ARE AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında ARE aktivitesi, Gan ve diğ. (1991) tarafından bulunan metoda göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltiler literatürde tarif edildiği şekilde hazırlandı (Gan ve diğ.,1991).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında ARE aktivitesinin belirlenmesinde deneyler literatürde gösterildiği şekilde gerçekleştirildi (Gan ve diğ., 1991).

3.16. BEYİN DOKULARINDA Na^+/K^+-ATPaz AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında Na^+/K^+-ATPaz aktivitesi, Ridderstap ve Bonting (1969) tarafından bulunan metoda göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltiler literatürde tarif edildiği şekilde hazırlandı (Ridderstap ve Bonting, 1969).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında Na^+/K^+-ATPaz aktivitesinin tayininde deneyler Ridderstap ve Bonting (1969) tarafından bulunan yönteme uygun olarak yapıldı.

3.17. BEYİN DOKULARINDA XO AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında XO aktivitesinin tayininde Corte ve Stripe (1968) yönteminden yararlanıldı.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltilerin tamamı literatürde tarif edildiği şekilde hazırlandı (Corte ve Stripe, 1968).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında XO aktivitesinin belirlenmesinde deneyler literatürde gösterildiği şekilde yapıldı (Corte ve Stirpe, 1968).

3.18. BEYİN DOKULARINDA CA AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında CA aktivitesi Verpoorte ve diğ. (1967) tarafından bulunan yönteme göre belirlendi.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltilerin tamamı literatürde gösterildiği şekilde hazırlandı (Verpoorte ve diğ., 1967).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında CA aktivitesinin tayini, Verpoorte ve diğ. (1967) yöntemine göre literatürde gösterildiği şekilde yapıldı.

3.19. BEYİN DOKULARINDA LDH AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Beyin dokularında LDH aktivitesinin tayininde Wroblewski (1957) yöntemi kullanıldı.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltilerin tamamı literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Wroblewski, 1957).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında LDH aktivitesinin belirlenmesinde deneyler Wroblewski (1957) tarafından literatürde belirtildiği şekilde yapıldı.

3.20. BEYİN DOKULARINDA TOPLAM PROTEİN MİKTAR TAYİNİ

Beyin dokularında toplam protein miktar tayini, Lowry ve diğ. (1951) tarafından geliştirilen metoda göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Deneyde kullanılan çözeltilerin tamamı literatürde belirtildiği şekilde hazırlandı (Lowry ve diğ., 1951).

Deneyin Yapılışı

Beyin dokularında toplam protein miktar tayini için deneyler literatürde belirtildiği şekilde yapıldı (Lowry ve diğ., 1951).

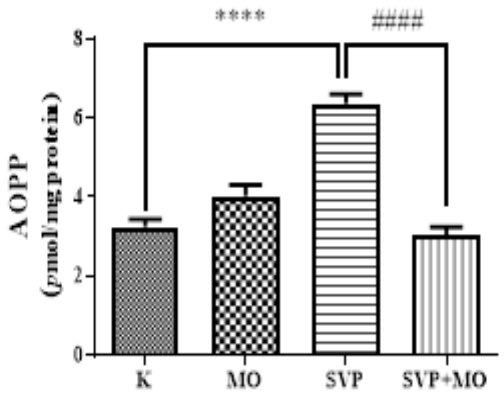
3.21. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda yapılan deneysel verilerin tamamı Graphpad Prism 9.0 (GraphPad Software, San Diego, California. ABD) paket programı aracılığıyla değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Gruplar arasında tek yönlü ANOVA analizi ve Tukey's testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda SVP ile sıçanlarda oluşturulan beyin doku hasarında %70'lik etanol kullanılarak hazırlanan MO ekstresinin etkilerini tespit etmek amacı ile sıçanların beyin dokularına ait örnekler alındı. Bu doku örneklerinden hazırlanan %10'luk (ağırlık/hacim) homojenizatlarda bazı önemli enzim aktivitelerinin ve bazı biyokimyasal parametrelerin miktar tayinleri yapıldı.

Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularında AOPP miktarlarına ait veriler Şekil 4.1'de verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre, beyin dokularının AOPP değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP uygulanan grubun AOPP miktarı önemli ölçüde artış gösterdi (****p < 0,0001). SVP + MO verilen grubun değerlerinde ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı bir azalış tespit edildi ($^{\#\#\#\#}$p < 0,0001) (Şekil 4.1).

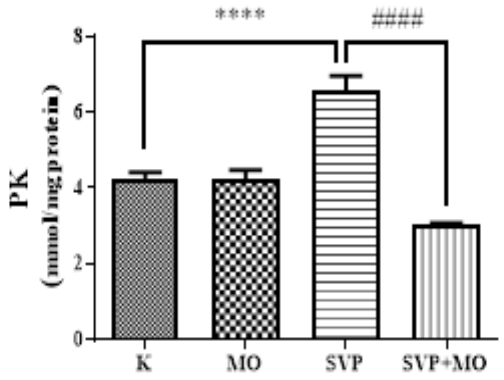


K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
****p<0.0001 kontrol grubuna göre
####p<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.1: Tüm gruplara ait sıçanların beyin AOPP değerleri.

Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularına ait PK seviyelerini gösteren grafik Şekil 4.2'de verilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, beyin dokularının PK değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun PK miktarı değerleri önemli ölçüde artış

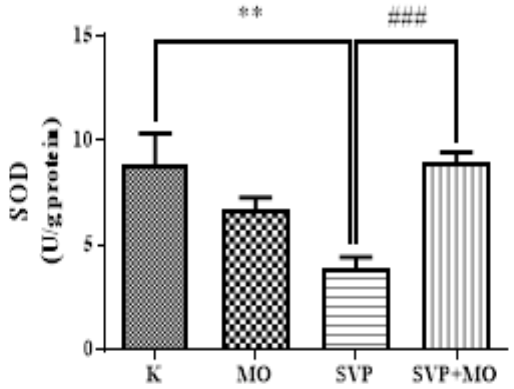
gösterdi (****p < 0,0001). SVP + MO verilen grubun değerlerinde ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı bir azalış tespit edildi (####p < 0,0001) (Şekil 4.2).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
****p<0.0001 kontrol grubuna göre
####p<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.2: Tüm gruplara ait sıçanların beyin PK değerleri.

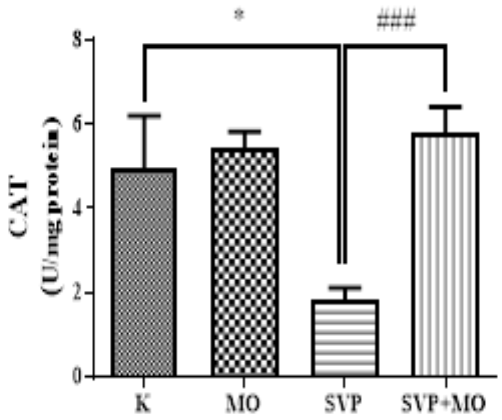
Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularına ait SOD aktivite değerlerini gösteren grafik Şekil 4.3'te verilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, beyin dokularının SOD aktivitelerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun SOD aktivite değerleri önemli ölçüde azalma gösterdi (**p < 0,01). SVP + MO verilen grubun SOD aktivite değerlerinin ise yalnızca SVP verilen gruba göre arttığı gözlemlendi (###p < 0,001) (Şekil 4.3).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
**p<0.01 kontrol grubuna göre
###p<0.001 SVP grubuna göre

Şekil 4.3: Tüm gruplara ait sıçanların beyin SOD aktivite değerleri.

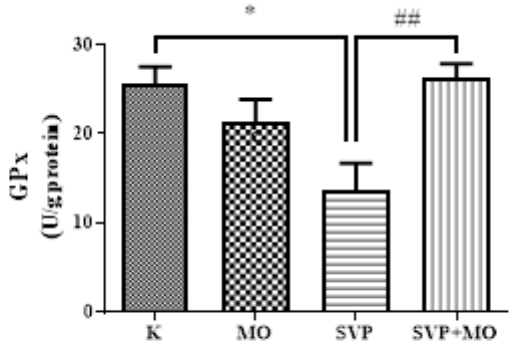
Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularına ait CAT aktivite değerlerini gösteren grafik Şekil 4.4'te verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, beyin dokularının CAT aktivitelerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun CAT aktivite değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu görüldü (*p < 0,05). SVP + MO verilen grubun CAT aktivite değerlerinin ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($^{###}$p < 0,001) (Şekil 4.4).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
*p<0.05 kontrol grubuna göre
###p<0.001 SVP grubuna göre

Şekil 4.4: Tüm gruplara ait sıçanların beyin CAT aktivite değerleri.

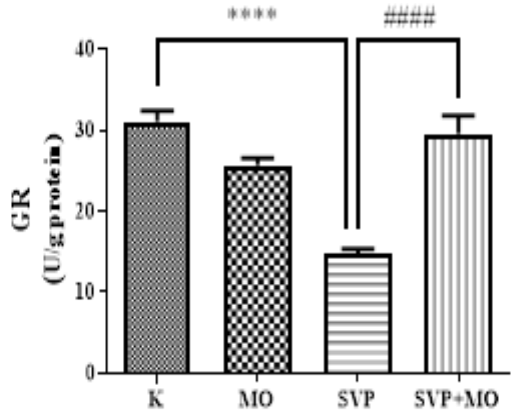
Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularına ait GPx aktivite değerleri Şekil 4.5'te verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, beyin dokularının GPx aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı olarak değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0.0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun GPx aktivite değerlerinde anlamlı bir azalma gözlendi (*p < 0,05). SVP + MO verilen grubun GPx aktivite değerlerinde ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı bir artış görüldü ($^{##}$p < 0,01) (Şekil 4.5).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
*p<0.05 kontrol grubuna göre
**p<0.01 SVP grubuna göre

Şekil 4.5: Tüm gruplara ait sıçanların beyin GPx aktivite değerleri.

Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularına ait GR aktivite değerleri Şekil 4.6'da verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, beyin dokularının GR aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun GR aktivite değerlerinde anlamlı bir azalma gözlendi (****p < 0,0001). SVP + MO verilen grubun GR aktivite değerlerinde ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamı bir artış görüldü ($^{\#\#\#\#}$p < 0,0001) (Şekil 4.6).

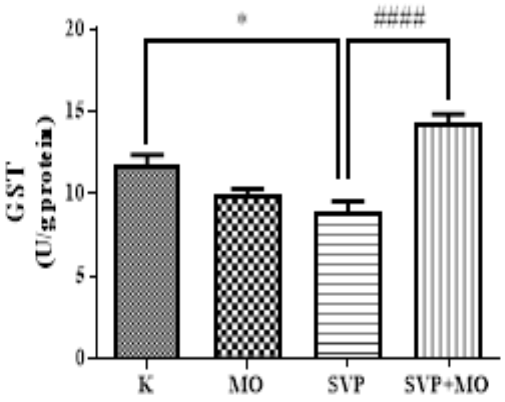


K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
****p<0.0001 kontrol grubuna göre
####p<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.6: Tüm gruplara ait sıçanların beyin GR aktivite değerleri.

Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularına ait GST aktivite değerleri Şekil 4.7'de verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler göre, beyin dokularının GST aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA}

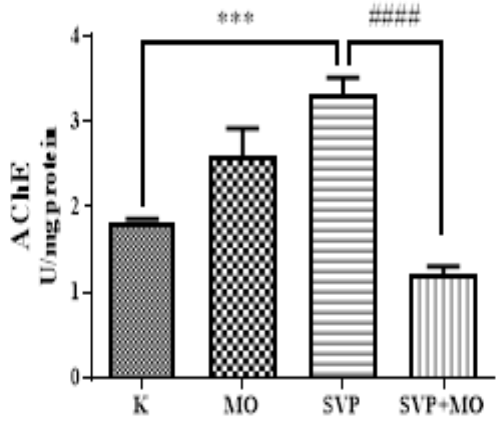
= 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun GST aktivite değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi (*p < 0,05). SVP + MO verilen grubun GST aktivite değerlerinde ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı bir artış olduğu görüldü (####p < 0,0001) (Şekil 4.7).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
*p<0.05 kontrol grubuna göre
####p<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.7: Tüm gruplara ait sıçanların beyin GST aktivite değerleri.

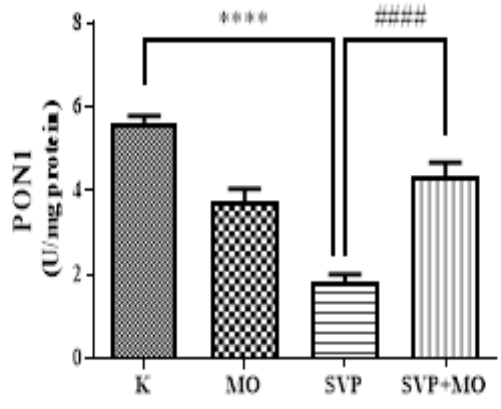
Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularına ait AChE aktivite değerleri Şekil 4.8'de verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre, beyin dokularının AChE aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun AChE aktivite değerleri önemli ölçüde artış gösterdi (***p < 0,001). SVP + MO verilen grubun AChE aktivite değerlerinin ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (####p < 0,0001) (Şekil 4.8).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
***p<0.001 kontrol grubuna göre
####p<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.8: Tüm gruplara ait sıçanların beyin AChE aktivite değerleri.

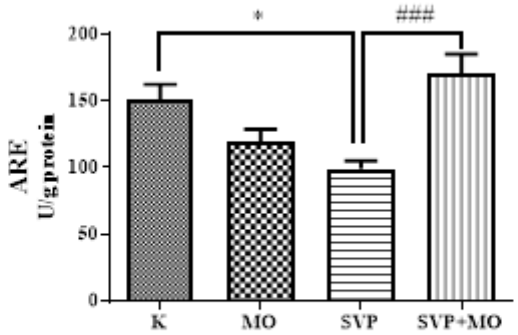
Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularına ait PON1 aktivite değerleri Şekil 4.9'da verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre, beyin dokularının PON1 aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun PON1 aktivite değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı (****p < 0,0001), SVP + MO verilen grubun PON1 aktivite değerlerinin ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (####p < 0,0001) (Şekil 4.9).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
****p<0.0001 kontrol grubuna göre
####p<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.9: Tüm gruplara ait sıçanların beyin PON1 aktivite değerleri.

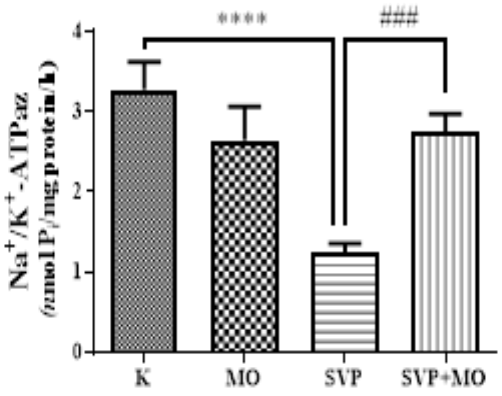
Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularında ARE aktivite değerleri Şekil 4.10'da verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre, beyin dokularının ARE aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun ARE aktivite değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü (*p < 0,05). SVP + MO verilen grubun ARE aktivite değerlerinde ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı bir şekilde artış gösterdiği görüldü ($^{###}$p < 0,001) (Şekil 4.10).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
*p<0.05 kontrol grubuna göre
***p<0.001 SVP grubuna göre

Şekil 4.10: Tüm gruplara ait sıçanların beyin ARE aktivite değerleri.

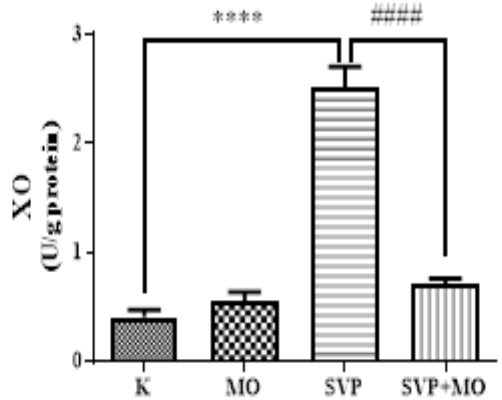
Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularında Na^+/K^+-ATPaz aktivite değerleri Şekil 4.11'de verilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre, beyin dokularının Na^+/K^+-ATPaz aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0.0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun Na^+/K^+-ATPaz aktivite değerleri önemli ölçüde azalma gösterdi (****p < 0,0001). SVP + MO verilen grubun Na^+/K^+-ATPaz aktivite değerlerinin ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($^{###}$p < 0,001) (Şekil 4.11).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
****p<0.0001 kontrol grubuna göre
####p<0.001 SVP grubuna göre

Şekil 4.11: Tüm gruplara ait sıçanların beyin Na^+/K^+-ATPaz aktivite değerleri.

Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularında XO aktivite değerleri Şekil 4.12'de verilmiştir. Elde edilen verilere göre, beyin dokularının XO aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi ($P_{ANOVA} = 0.0001$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun XO aktivite değerleri önemli ölçüde artış gösterdi (****$p < 0,0001$). SVP + MO verilen grubun XO aktivite değerlerinde ise yalnızca SVP verilen gruba göre önemli bir azalma görüldü (####$p < 0,0001$) (Şekil 4.12).

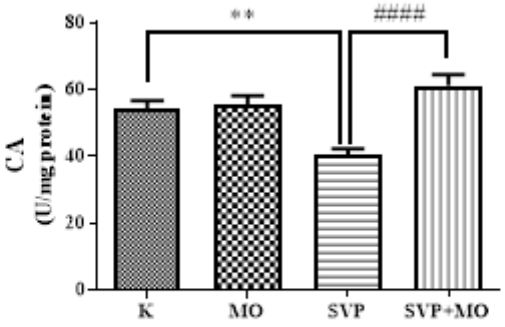


K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
****p<0.0001 kontrol grubuna göre
####p<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.12: Tüm gruplara ait sıçanların beyin XO aktivite değerleri.

Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularında CA aktivite değerleri Şekil 4.13'te verilmiştir. Elde edilen verilere göre, beyin dokularının CA aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde değişiklik gösterdiği tespit edildi ($P_{ANOVA} = 0.0001$). Kontrol grubu

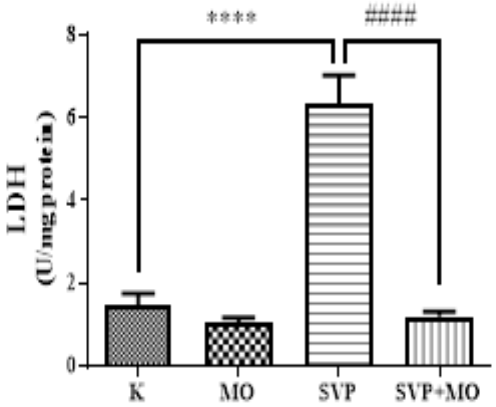
ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun CA aktivite değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü (**p < 0,01). SVP + MO verilen grubun CA aktivite değerlerinin ise yalnızca SVP verilen gruba göre anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi (####p < 0,0001) (Şekil 4.13).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
**p<0.01 kontrol grubuna göre
####p<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.13: Tüm gruplara ait sıçanların beyin CA aktivite değerleri.

Deney ve kontrol grubu sıçanların beyin dokularında LDH aktivite değerleri Şekil 4.14'te verilmiştir. Elde edilen verilere göre, beyin dokularının LDH aktivite değerlerinin tüm gruplar arasında değişiklik gösterdiği tespit edildi (P_{ANOVA} = 0,0001). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SVP verilen grubun LDH aktivite değerleri önemli ölçüde artış gösterdi (****p < 0,0001). SVP + MO verilen grubun LDH aktivite değerlerinde ise yalnızca SVP verilen gruba göre büyük ölçüde bir azalma görüldü (####p < 0,0001) (Şekil 4.14).



K: Kontrol Grubu; MO: *M. oleifera* grubu; SVP: Sodyum valproat grubu; SVP+MO: Sodyum valproat + *M. oleifera* grubu
****P<0.0001 kontrol grubuna göre
####P<0.0001 SVP grubuna göre

Şekil 4.14: Tüm gruplara ait sıçanların beyin LDH aktivite değerleri.

5. TARTIŞMA

Beyin, vücut kütlesinin yalnızca ~%2'sini oluşturmasına rağmen, tüm vücutta üretilen enerjinin %15-20'sini tüketir. Sahip olduğu özgün yüksek metabolik hıza ilave olarak, fazla düzeyde redoks aktif demir ve bakır iyonları içeren beyin dokusu, fazla miktarda oksijene ihtiyaç duyması, bol miktarda lipit (özellikle ω-3 yağ asitleri) içermesi, zayıf antioksidan savunma kapasitesi ve metabolizma sırasında hücresel ROS'ların doğal olarak oluşması nedeni ile oksidatif strese karşı daha da hassas hale gelebilir (Garbarino ve diğ., 2015; Lee ve diğ., 2020; Mishchenko ve diğ., 2022). ROS'lar, nörodejeneratif hastalıklarda beyinde oksidatif değişikliklere neden olarak nöronal hasara ve bunun sonucunda da beynin fonksiyonel eksikliklere yatkınlığını artırır. Nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde oksidatif stresin rolünü vurgulayan klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen çok sayıda kanıt vardır (Niedzielska ve diğ., 2016; Houldsworth, 2024; Lana ve diğ., 2024; Sultana ve diğ., 2025).

M. oleifera Lam., Hindistan, Pakistan, Bangladeş ve Afganistan'ın alt Himalaya bölgesine özgü Moringaceae familyasına ait bir bitki olup, tropikal bölgelerden subtropikal bölgelere dağılmış 33 türe sahiptir (Gokulapriya ve diğ., 2025). Geniş farmakolojik potansiyele sahip, biyoaktif bileşenler açısından zengin olan bu bitkinin kabuğu, yaprakları, kökleri, tohumları, meyveleri ve çiçekleri dahil olmak üzere çeşitli kısımları farklı hastalıkların tedavisinde terapötik alternatif olarak tüketilir (Soto ve diğ., 2025). Bu bitkiden hazırlanan ekstreler birçok hastalığı iyileştirme potansiyeline sahiptir. Günümüzde MO çok yönlü kullanımı nedeniyle günlük olarak tüketilebilecek iyi bir besin kaynağıdır (Alam ve diğ., 2023). Birçok biyoaktif bileşene sahip olan bu bitkinin gövde, çiçekler ve köklerinde bulunan alkaloidler, tanenler, klorojenik asit ve flavonoidler gibi bileşenler vücutta çeşitli farmakolojik aktiviteler sağlar (Gupta ve diğ., 2024). Bunlara ilave olarak, antioksidan özelliklerine katkıda bulunan kuersetin, klorojenik asit, kaempferol gibi polifenolik ve flavonoid bileşiklerle β-karoten ve önemli amino asitlerin varlığı nedeniyle antitümör, antienflamatuar, antiülser, antiaterosklerotik ve antikonvülsan özelliklere sahiptir (Chumark ve diğ., 2008; Kou ve diğ., 2018; Saha ve diğ., 2024).

Bu çalışmada, MO'nun taze yapraklarından hazırlanan %70'lik etanol ekstresinin sıçanlarda SVP ile oluşturulan beyin hasarına karşı koruyucu etkileri incelenmiştir.

VPA'nın ya da SVP'nin kullanılan dozlarına bağlı olarak beyin dokularında ROS üretimini ve bunların organizmadan temizlenmesi arasındaki dengeyi bozmak sureti ile oksidatif stresi arttırdığı; böylece, nörotoksik etkiler göstererek beyin hasarına neden olduğu üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır (Chaudhary ve diğ., 2022; Kaewngam ve diğ., 2024). Pro-oksidan/antioksidan homeostazının pro-oksidan tarafına doğru kayması ile meydana gelen dengesizlik sonucunda oksidatif stres durumu ortaya çıkar. Bu durum, birçok insan hastalığında da görülmektedir. Bu hastalıklar arasında, yüksek düzeyde AOPP ve PK gruplarının gözlendiği AD hastalığı, romatoid artrit, diyabet, sepsis, kronik böbrek yetmezliği ve solunum sıkıntısı sendromu gibi çeşitli hastalıklar bulunmaktadır (Dalle-Donne ve diğ., 2003). AOPP ve PK türleri, proteinlerin oksidatif modifikasyonunun iyi bilinen biyobelirteçleridir. AOPP, kloraminler ve hipokloröz asit gibi klorlu oksidanların plazma proteinleri ile reaksiyonunda oluşur ve birçok hastalıkta oksidatif stresin en yaygın ölçülen belirteci olarak işlev görür (Selmeci, 2011). PK ise protein modifikasyonunun diğer mekanizması olup, lizin, arginin, prolin ve treonin kalıntılarının doğrudan oksidasyonuna veya ROS'lar ile etkileşime ve karbonil içeren oksitlenmiş lipidlerle oksidatif olmayan reaksiyonlara bağlı olarak meydana gelebilir. Proteinlerin bölünmesi, α-amidasyon ve glutamin yan zincirlerinin oksidasyonu, karbonil gruplarının oluşumuna yol açan diğer yollar olarak kabul edilmektedir (Dean ve diğ., 1997). Çalışmamızda ise 15 gün boyunca gavaj yolu ile verilen SVP'nin (0,5 g/kg/gün) oksidatif stresi tetiklediğini teyit etmek için AOPP ve PK seviyeleri ölçülmüştür. SVP verilen grupta hem AOPP hem de PK seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Beynin oksijen tüketiminin azalması sonucunda bireylerin felç geçirebildiklerine dair yapılan bir çalışmada, azalan oksijen tüketimi nedeniyle gelişen oksidatif stresin AOPP ve PK seviyelerini sağlıklı bireylerinkine göre ciddi oranda arttırdığı gösterilmiştir (Pouya ve diğ., 2016). Bununla birlikte, sıçanlarda oluşturulan iskemik böbrek doku hasarında meydana gelen oksidatif stresin, hem plazmadaki hem de beynin frontal korteks, hipokampüs, hipotalamus ve beyincik kısımlarındaki AOPP düzeylerini yükselttiği bulunmuştur (Kovalčíková ve diğ., 2018). Kesherwani ve diğ. (2024), MSG ile sıçanlarda oluşturdukları oksidatif stres koşullarında sıçanların serum AOPP ve PK düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığını, ayrıca sıçanların beyin dokularında hem nörodejenerasyonun hem de enflamasyonun belirgin şekilde ilerlediğini bulmuşlardır. Bu çalışmalardaki sonuçlar, bizim sonuçlarımız ile uyumlu olup, oksidatif stres için AOPP ve PK'lerin iyi birer biyobelirteç olduğunu doğrulamaktadır. Çalışmamızda, SVP verilen sıçanlara MO ekstresi verilmesi ile artmış AOPP ve PK seviyelerinin kontrol grubu değerlerine oldukça yaklaştığı görülmüştür. Sonuçlarımızla uyumlu olarak, MO'nun metanol

ve etanolle hazırlanan ekstrelerinin, sıçanlarda oluşturulan akut böbrek hasarı ve kardiyotoksisite modellerinde oksidatif stres kaynaklı artmış AOPP ve PK seviyelerini azaltabildiği belirtilmiştir (Adedapo ve diğ., 2019; Akinrinde ve diğ., 2020). Bunlara paralel olarak, bu çalışmada MO polifenoller, flavanoidler ve antioksidanlar gibi içermiş olduğu yüksek ve kaliteli biyoaktif ikincil metabolitler nedeni ile ROS'ların aşırı üretiminin sınırlandırılmasında/temizlenmesinde oldukça etkili olmuş ve hem AOPP hem de PK türevlerinin aşırı birikmesini engellemiş olabilir (Calizaya-Milla ve diğ., 2022; Khalid ve diğ., 2023).

ROS'lar, insan ve hayvan organizmalarında metabolizma esnasında doğal olarak üretilen; ancak, üretilmesi ve ortadan kaldırılması sıkı şekilde kontrol edilen kararsız ve oldukça reaktif moleküllerdir. Bu kontrol mekanizmasında SOD, CAT, GPx, GR ve GST enzimlerinden oluşan enzimler topluluğu oldukça kilit birer rol oynarlar (Lee ve diğ., 2020; Jena ve diğ., 2023). SOD enzimi antioksidan savunmanın ilk hattıdır ve süperoksit anyonunun hidrojen perokside dönüşümünü katalizlerken (Wang ve diğ., 2018), CAT ise bu hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene dönüştürür (Tehrani ve Moosavi-Movahedi, 2018). GPx hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin indirgenmesini katalize ederek, hücreleri oksidatif hasardan korumada kritik öneme sahiptir. Ayrıca, hücresel sinyal yollarını düzenler ve bağışıklık tepkilerini modüle eder (Zinellu ve Mangoni, 2021). GR, en önemli intraselüler ve non-enzimatik antioksidanlardan biri olan indirgenmiş glutatyonun (GSH'ın) hücre içi rejenerasyonunda görev alan bir flavoenzimdir. Artan oksidatif stres koşullarında, GPx ve GR enzimlerinin birlikte etkisi sırasında, GSH tamamen okside glutatyona dönüştürülmez; ancak, yeniden indirgenerek GSH miktarının hücre içinde normal seviyelerine getirilmesini sağlar (Dringen, 2000). GST enzimi elektrofilik moleküllerin (fosfolipidlerin hidroperoksitlerinin ve yağ asitlerinin) indirgenmesi için substrat olarak GSH'ı kullanan bir diğer önemli enzimdir. Bu reaksiyonlar esnasında, söz konusu elektrofilik moleküllerin GSH ile konjugasyonunu katalizler (Galkina ve diğ., 2017). Sıçanların beyin dokularında kolşisin ile oluşturulan oksidatif stres koşullarında antioksidan savunma sisteminin enzimatik üyeleri olan SOD, CAT, GPx, GR ve GST enzimlerinin aktivitelerinde sağlıklı sıçanlara göre anlamlı düşüş olduğu tespit edilmiştir (Ogunro ve diğ., 2025). Beyin dokusunda yapılan başka bir çalışmada, SOD, CAT ve GST aktivitelerinin krom ve kadmiyum intoksikasyonu oluşturulan grupta azalması, bu intoksikantların ROS artışını tetiklemesi ve oksidatif stresi arttırması ile ilişkilendirilmiştir (Tripathi ve diğ., 2025). Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, antioksidan savunma

sisteminin temel enzimlerine ait aktivitelerinde SVP verilen sıçanların beyin dokularında kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğu göstermiştir. Buna paralel olarak sonuçlarımız akciğer, karaciğer ve kalp gibi farklı dokular üzerine VPA'nın etkilerinin araştırıldığı çalışmalarla da uyum içerisindedir (Emekli-Alturfan ve diğ., 2015; Bayrak ve diğ., 2021; Celik ve diğ., 2021). Buna karşılık, MO ekstresi verilmesi sonucunda SVP grubundaki bu enzimlerin aktiviteleri normal değerlerine yaklaşmıştır. Çalışmamız ile uyumlu olan benzer sonuçlar Purwoningsih ve diğ. (2022) tarafından sıçanların üzerinde kronik stres oluşturulduktan sonra, MO'nun sulu ekstresinin beyin dokularındaki antioksidan enzimlerin aktiviteleri ve nöroprotektif etkisinin incelenmesi üzerine yapılan çalışma ile uyumludur. Ayrıca, SVP verilen sıçanların akciğer dokularında SOD, CAT, GPx, GR ve GST enzimlerinin aktivitelerinin indüklendiği; ancak, MO'nun etanol ekstresinin verilmesi ile bu etkilerin tersine çevrildiği bildirilmiştir (Magaji ve diğ., 2025).

AChE, enflamatuar yanıt, apoptoz, oksidatif stres ile ilişkili olarak meydana gelen patolojik proteinlerin agregasyonunu etkileyerek nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar ise genellikle ana nörotransmitterin asetilkolin olduğu ve AChE tarafından parçalanan kolinerjik sistemle ilişkilidir. Önemli bir nörotoksisite biyobelirteci olan AChE enziminin organizmadaki aktivitesinde meydana gelen değişiklikler nörotoksisite derecesinin tayin edilmesinde kullanılabilmektedir (Khan ve diğ. 2012; Walczak-Nowicka ve Herbet, 2021). Paraoksonaz1 (PON1), yüksek yoğunluklu lipoprotein üzerinde bulunan ve çeşitli aromatik karboksilik asit esterlerinin, organofosfatların ve laktonların hidrolizini katalize eden bir enzimdir. PON1 enziminin üç farklı katalitik aktivitesinin bulunduğu belirtilmiştir: Bunlardan biri organofosfatları ve pestisitleri hidrolize eden paraoksonaz aktivitesi; ikincisi fosforlu olmayan aril esterlerin hidrolizini katalize eden aril esteraz (ARE) aktivitesi ve son olarak laktonları hidrolize eden laktonaz aktivitesidir. PON1 ve dolayısı ile ARE oksidatif stres, enflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkilidir ve bu çok rollü yapıları bu enzimleri birçok hastalık için potansiyel patojenik faktör ve aday biyobelirteç olarak konumlandırmaktadır (James, 2006; Castellazzi ve diğ., 2016). Çalışmamızda, SVP uygulanan sıçanların beyin dokularında AChE aktivitesinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak arttığı, PON1 ve ARE aktivitelerinin ise anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. VPA ile beyin dokularında, SVP ile akciğer ve dil dokularında oluşturulan oksidatif stres/toksisite modellerinde sıçanların ilgili dokularındaki AChE aktivitelerinde artma eğilimi (Turkyilmaz ve diğ., 2021), PON1 (Bayrak ve diğ., 2025; Magaji ve diğ., 2025) ve/veya ARE (Ertik ve diğ.,

2025) aktivitelerinde de azalma eğilimi olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızdan elde edilen bulgularla uyumludur. Öte yandan, çalışmamızda MO'dan hazırlanan %70'lik etanol ekstrenin SVP grubuna verilmesi sonucunda ise beyin dokularına ait AChE, PON1 ve ARE aktivitelerindeki değişimin tersine döndüğü görülmüştür. Bir başka çalışmada ise, skopolamin ile hafıza bozukluğu oluşturulan BALB/c türü farelerin hipokampüslerinde artmış AChE aktivitesinin MO'dan hazırlanan tohum yağı ve yaprak sulu ekstrelerinin etkisi ile anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Arozal ve diğ., 2022). Bu etkiler, MO'da bulunan ve aşırı miktarda ROS oluşumunu sınırlandıran antioksidan özellikteki benzersiz ikincil metabolitlerin (flavonoidler ve fenolik maddeler) varlığı ile açıklanabilir (Alam ve diğ., 2023).

Na^+/K^+-ATPaz, diğer ismi ile Na^+/K^+ pompası, hücre membranları boyunca elektrokimyasal gradyandan sorumlu önemli bir integral membran proteini/enzimidir. Bu enzim, sitoplazmada yüksek [K^+] ve düşük [Na^+] oluşturmak ve bunu korumak için gerekli olup, hücrelerden Na^+ çıkışına eşlik eden K^+ girişini düzenler ve nöronal membranlar boyunca Na^+/K^+ dengesinin korunmasından sorumludur. Bu taşıma sistemi, bir ATP molekülünün hidrolizi ile elde edilen enerjiyi, üç sodyum iyonunu iki potasyum iyonuyla değiştirmek için birleştirir; böylece, hayvan hücrelerinde bu katyonların normal gradyanını korur. Beyinde nöronal uyarılabilirlik ve hücresel homeostaz için gerekli iyonik gradyanların korunmasından sorumlu olmasından dolayı Na^+/K^+-ATPaz aktivitesindeki değişimlere karşı beyin dokusu oldukça hassastır (de Lores Arnaiz ve Ordierez, 2014). XO enzimi, bir molibden içeren molibdopterin kofaktörü ve bir flavin adenin dinükleotid (FAD) kofaktörünün yanı sıra, iki özdeş olmayan demir-sülfür redoks merkezi içeren, homodimerik bir metalloflavoproteindir. Pürin oksidasyonu molibdopterin bölgesinde gerçekleşirken, FAD bölgesi oksitlenmiş nikotinamit adenin dinükleotit (NAD^+) ve O_2 indirgeme bölgeleridir. Bu bölgelerdeki elektron akışı molibden ve FAD kofaktörleri arasında iki demir-sülfür kümesi aracılığıyla hareket eder (Battelli ve diğ., 2016). XO ve ksantin dehidrojenaz olmak üzere birbirine dönüşebilen ve çift etki gösteren bu enzimde, XO elektron alıcısı olarak moleküler oksijeni kullanır ve ürik asit parçalanması sürecinde yan ürün olarak süperoksit anyonu ve nitrik oksit gibi diğer ROS'ları üretirken; ksantin dehidrojenaz, NAD^+'nin indirgenmiş formunu üretir (Kang ve Ha, 2014). XO enziminin genel olarak üç önemli fonksiyonu vardır. Bunlardan ilki, pürin/adenozin katabolizmasında anahtar enzim olarak görev yapar. İkincisi, en etkili antioksidanlardan biri olan ürik asidi üretir. Son olarak da aktivitesinin artmasına bağlı olarak pro-oksidan özellik göstererek, oksidatif stresin gelişmesinde kilit bir rol oynar (Michel ve diğ., 2010).

Çalışmamızda, SVP verilen sıçanların beyin dokularında Na^+/K^+-ATPaz aktivitesinin azaldığı, XO aktivitesinin de arttığı görülmüştür. İntegral bir membran proteini olan Na^+/K^+-ATPaz enziminin aktivitesindeki azalmanın nedeni, artan ROS miktarı ile membrandan Na^+/K^+ geçişindeki dengenin değişmesi; böylece, hücre membran potansiyelinin ve sonunda da membran bütünlüğünün bozulması olabilir (Peral ve diğ., 2010). SVP kaynaklı oksidatif stresin gelişmesine cevap olarak, önemli bir biyobelirteç olan XO enziminin aktivitesindeki artışın sebebi de bu enzimin doğası gereği süperoksit anyon radikalinin konsantrasyonunu arttırarak ROS derişiminin daha da yükselmesine katkı sunması olabilir (Jomova ve diğ., 2023). Benzer sonuçlar, Turkyilmaz ve diğ. (2020) tarafından, 0,5 g/kg/gün dozunda VPA uygulanan sıçanların beyin dokularında da gözlenmiştir. Chaudhary ve Parves (2012) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 0,1-10 mg arasında değişen miktarlarda SVP ile sıçan beyincik ve serebral korteks homojenizatlarının inkübe edilmesi sonucunda Na^+/K^+-ATPaz aktivitesinde azalma, XO aktivitesinde ise artma olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda, 0,3 g/kg/gün MO ekstresinin SVP uygulanan sıçanların beyin dokularında Na^+/K^+-ATPaz ve XO aktivitelerindeki değişimi tersine döndürdüğü tespit edilmiştir. SVP verilen sıçanların dil dokusu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, MO'nun etanol ekstresinin azalmış Na^+/K^+-ATPaz aktivitesini normal değerlerine yaklaştırdığı (Ertik ve diğ., 2025) ve MO'nun sulu ve çeşitli çözücülerle hazırlanan ekstrelerinin *in vitro* olarak XO enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Magaji ve diğ., 2020). Benzer şekilde, Natsir ve diğ. (2022), MO'nun metanol ekstresinin *in vitro* ve *in silico* olarak XO enzimi üzerine inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir. MO'nun oksidatif stresi azaltarak söz konusu enzimlerin aktivitelerindeki düzelmeyi sağlayabilmesinin nedeni, bileşiminde bulunan kuerstein, epikateşin, gallik asit, ferulik asit gibi ikincil metabolitler olabilir (Azlan ve diğ., 2023).

Çinko içeren bir metalloprotein olan ve insan organizmasında 15 farklı izoformu bulunan CA enzim ailesi, karbondioksidin bikarbonat ve protona geri dönüşümlü hidrasyonunu katalize eder. Bu sayede, beyinde ve diğer dokulardaki pH homeostazının korunmasında çok önemli bir rol oynar (Lemon ve diğ., 2021). Beyinde bu pH düzenlemesi hayati önem taşır. Çünkü, nöronal uyarılabilirlik ve işlev, nöronlarda ve glial hücrelerde ifade edilen çeşitli CA izoformları tarafından modüle edilebilen küçük pH değişikliklerine karşı oldukça duyarlıdır (Ruusuvuori ve Kalia, 2014). LDH, anaerobik metabolik yolaklarda substratına proton transferinden sorumlu olan oksidoredüktaz sınıfı bir enzimdir. Beyin, kalp ve iskelet kasları ile karaciğer gibi tüm ana dokularda bulunan LDH enzimi, NAD^+'nin $NADH+H^+$'ye indirgenmesi

ile birlikte laktat molekülünden piruvata reversibl proton transferini sağlar (Devlin 2010; Farhana ve Lappin, 2023). Ayrıca bu enzimin aktivitesi, çeşitli ajanların neden olduğu aşırı artmış ROS seviyelerinden etkilenebilir. Bununla birlikte, iyi bilinen bir doku hasar belirteci olan artmış LDH aktivitesi, genellikle kimyasalların veya toksinlerin neden olduğu karaciğer, kalp, beyin vb. organ toksisitesinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (Klein ve diğ., 2020). Bu tez çalışmasında, oksidatif stresin dokulardaki önemli biyobelirteçlerinden olan CA ve LDH enzim aktivitelerinin SVP verilen sıçanların beyin dokularındaki değişimi de incelenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SVP verilen sıçanların beyin dokularında CA aktivitelerinin anlamlı olarak azaldığı, LDH aktivitelerinin ise arttığı görülmüştür. VPA ile indüklenen oksidatif stres kaynaklı akciğer doku hasarında, CA aktivitesinin azaldığı, buna karşın LDH aktivitesinin ise arttığı rapor edilmiştir (Bayrak ve diğ., 2021). Benzer şekilde, beyin dokusunda VPA'nın etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise LDH aktivitesinin VPA-kaynaklı oksidatif stres sonucunda anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir (Turkyilmaz ve diğ., 2021). Beyin dokusunda CA aktivitesinin azalmasının karbondioksit birikimine ve böylece nöronların oksidatif metabolizmayı optimum oranda gerçekleştirme yeteneğini bozduğuna dair yapılan bir çalışmada *in vitro* ve *in vivo* koşullarda valproatın CA izozimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (Magheru ve diğ., 2022). Çalışmamızda, MO'dan %70'lik etanol ile hazırlanan ekstrenin SVP ile indüklenen oksidatif hasar oluşturulmuş gruba verilmesi sonucunda CA ve LDH aktivitelerindeki değişimi tersine döndürmüş olduğu tespit edilmiştir. Kurşun asetat ile toksisite oluşturulan sıçanlarda MO ekstresinin serum LDH aktivitesini anlamlı olarak azalttığı rapor edilmiştir (Melebary ve Elnaggar, 2023). Bir antikanser ilacı olan doxorubicin ile kardiyotoksisite oluşturulan sıçanlarda, kardiyak doku kaynaklı artmış LDH aktivitesinin 200 ve 400 mg/kg MO ekstreleri uygulanması sonucunda azaldığı bildirilmiştir (Patintingan ve diğ., 2023). Bunlara ilave olarak, Ertik ve diğ. (2023) MO'nun etanollü ekstresinin VPA ile indüklenen kas doku hasarında hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak LDH enzimini inhibe ettiğini belirtmişlerdir. MO, oksidatif stres biyobelirteçleri olarak kabul edilen ve çalışmamızda SVP ile azalan SOD, CAT, glutatyon ile ilişkili enzimlerin aktivitelerini arttırdığı gibi CA ve LDH aktivitelerini de normal seviyelerine döndürmüş olup; bu etkiler, MO'nun iyi bir antioksidan kaynağı olduğunu göstermektedir (Alam ve diğ., 2023).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasından elde edilen biyokimyasal sonuçlara göre, Sprague-Dawley cinsi sıçanlara 0,5 g/kg/gün olarak 15 gün süre ile gavaj tekniği kullanılarak verilen SVP'nin bu sıçanların beyin dokularında yol açtığı oksidatif hasar sonucunda, proteinlerin oksidatif modifikasyon derecelerinin önemli belirteçlerinden olan AOPP ve PK seviyelerinde artışa neden olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, MO yapraklarından hazırlanan etanollü ekstrenin 0,3 g/kg/gün olacak şekilde SVP verilen sıçanlara 15 gün süre ile gavaj tekniği kullanılarak verilmesi sonucunda artmış AOPP ve PK seviyelerinin azalarak kontrol grubuna ait değerlere yaklaştığı görülmüştür.

SVP ile indüklenen oksidatif stres sonucunda, endojen ve hücreler için en önemli enzimatik antioksidan savunma sistemini oluşturan SOD, CAT ve glutatyonla ilişkili enzimler olan GPx, GR ve GST enzimlerinin aktivitelerinde azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, SVP kaynaklı oksidatif hasarın diğer önemli biyobelirteçlerinden olan AChE, LDH ve ROS üretimine katkıda bulunan XO aktivitelerinde yükselme olduğu, PON1 ve ARE aktivitelerinde ise azalma olduğu saptanmıştır. Beyinde nöronal uyarılabilirlik ve hücresel homeostaz için gerekli iyonik gradyanların korunmasından sorumlu integral membran proteini olan Na^+/K^+-ATPaz ve hücresel pH gradientinin sürdürülmesinde kritik bir rolü bulunan CA aktivitelerinde ise azalma olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, sıçanlara gavaj tekniği ile 15 gün boyunca 0,5 g/kg/gün SVP verilmesi sonucunda, beyin dokularında oksidan/antioksidan arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulduğu ve böylece oksidatif stresin meydana geldiği gözlenmiştir.

Buna karşılık, deney (SVP) grubunu oluşturan sıçanlara gavaj tekniği ile 0,3 g/kg/gün olacak şekilde MO yapraklarından hazırlanan %70'lik etanol ekstresinin verilmesi sonucunda ise çalışmamızda yararlandığımız tüm biyobelirteçlerin değişen seviyelerinin kontrol grubununkilere yakın değerlere yaklaştığı görülmüştür. Bu durumda MO bitkisinin, oksidatif stres koşullarında beyin dokusundaki ROS oluşumunu sınırlandırdığı ve antioksidan savunma sistemini uyardığı; böylece, koruyucu etki gösterdiği söylenebilir.

Çalışmamızda elde edilen verilerin sınırlamaları da dikkate alınmalıdır. İlk olarak, bu çalışmada kullanılan sıçan modeli yalnızca bir hayvan modeli olup, bu bulguların insanlarda doğrulanması için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, MO'nun etkilerini daha iyi anlamak için farklı dozajlar, tedavi süreleri ve MO'nun etkinliğini artıracak diğer bileşiklerle birlikte yapılan kombinasyon tedavileri incelenmelidir. MO'nun uzun dönemli kullanımının beyin sağlığı üzerindeki etkileri ve potansiyel yan etkileri de gelecekteki çalışmalarda ele alınmalıdır. Bunun yanı sıra, MO'nun içeriğindeki spesifik sekonder metabolitlerin hangi mekanizmalarla nöroprotektif etkiler gösterdiği daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

Abbas, R.K., Elsharbasy, F., and Fadlelmula, A.A., 2025, *Analysing the nutritional values of Moringa oleifera, under the semi-arid conditions of sudan,* Contemporary research and perspectives in biological science, In: Oguzhan Yildiz P. (ed.), Chapter 5, BP International, UK, Vol. 9, 51-68.

Adedapo, A.A., Asunloye, O.O., Adeoye, B.O., Oyagbemi, A.A., Omobowale, T.O., Falayi, O.O., Ogunpolu, P.S., Oguntibeju, O.O. and Yakubu, M.A., 2019, The ethanol leaf extract of *Moringa oleifera* blunts isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats through mitigation of free radical production and down regulation of cardiac troponin and nuclear factor kappa B, *The FASEB Journal,* 33(S1), 818.7-818.7.

Aebi, H., 1984, Catalase in vitro, *Methods in Enzymology*, 105, 121–126.

Ak, Ö., 2019, Beynimiz sırlarla dolu, *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi,* s.16, https://bilimteknik.tubitak.gov.tr/system/files/makale/621_bilim_ve_teknik_2019_agustos_14.pdf, [Ziyaret tarihi: 12 Mayıs 2025].

Akinrinde, A.S., Oduwole, O., Akinrinmade, F.J. and Bolaji-Alabi, F.B., 2020, Nephroprotective effect of methanol extract of *Moringa oleifera* leaves on acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion in rats, *African Health Sciences,* 20(3), 1382-1396.

Alam, M.N., Singh, L., Khan, N.A., Asiri, Y.I., Hassan, M.Z., Afzal, O., Altamimi, A.S.A. and Hussain, M.S., 2023, Ameliorative effect of ethanolic extract of *Moringa oleifera* leaves in combination with curcumin against PTZ-induced kindled epilepsy in rats: *in vivo* and *in silico*, *Pharmaceuticals (Basel),* 16(9), 1223.

Aleman-Ramirez, J.L., Okoye, P.U., Saldaña-Trinidad, S., Torres-Arellano, S. and Sebastian, P.J., 2025, The role of *Moringa oleifera* in the development of alternative biofuels, under the concept of an integral one-tree biorefinery: a minireview, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, (Baskıda https://doi.org/10.1002/bbb.2738)

Anwar, F., Latif, S., Ashraf, M. and Gilani, A.H., 2007, *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses, *Phytotherapy Research,* 21(1), 17–25.

Arozal, W., Purwoningsih, E., Lee, H.J., Barinda, A.J. and Munim, A., 2022, Effects of *Moringa oleifera* in two independents formulation and as neuroprotective agent against scopolamine-induced memory impairment in mice, *Frontiers in Nutrition,* 9:799127.

Azlan, U.K., Khairul Annuar, N.A., Mediani, A., Aizat, W.M., Damanhuri, H.A., Tong, X., Yanagisawa, D., Tooyama, I., Wan Ngah, W.Z., Jantan, I. and Hamezah, H.S., 2023, An insight into the neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects and mechanisms of *Moringa oleifera, Frontiers in Pharmacology*, 13, 1035220.

Bairy, L.K. and Madhyastha, S., 2025, Advancements in valproate therapy for seizures, migraines and bipolar disorders, *Medical Principles and Practice,* 1-15. (Baskıda https://doi.org/10.1159/000543555)

Barnham, K.J., Masters, C.L. and Bush, A.I., 2004, Neurodegenerative diseases and oxidative stress, *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(3), 205-214.

Basan, A., Leucht, S. and Volz, A., 2003, Valproate for schizophrenia, *The Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2003(3), CD004028.

Battelli, M.G., Polito, L., Bortolotti, M. and Bolognesi, A., 2016, Xanthine oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 3527579.

Bayrak, B.B., Sancar, S., Cakmak, N.H., Bolkent, S. and Yanardag, R., 2025, Ameliorative effects of edaravone against valproic acid-induced kidney damage, *Journal of Molecular Histology*, 56, 4.

Bayrak, B.B., Yilmaz, S., Hacihasanoglu Cakmak, N. and Yanardag, R., 2021, The effects of edaravone, a free-radical scavenger in lung injury induced by valproic acid demonstrated via different biochemical parameters, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(9), e22847.

Beutler, E., 1971, *Glutathione in red cell metabolism a manual of biochemical methods,* 12th ed., Academic Press, London, 68–70.

Bowden, C.L., Brugger, A.M., Swann, A.C., Calabrese, J.R., Janicak, P.G., Petty, F., Dilsaver, S. C., Davis, J.M., Rush, A.J. and Small, J.G., 1994, Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania, *Journal of American Medical Association*, 283(6), 663–669.

Calizaya-Milla, Y.E., Saintila, J.J., García, P., Villavicencio, R. and Pampa-Quispe, N.B., 2022, Macronutrients and micronutrients in germinated and non-germinated seed flour and moringa leaves (*Moringa oleifera* L.), *Food Research*, 6(4), 138–145.

Campbell, B.C., De Silva, D.A., Macleod, M.R., Coutts, S.B., Schwamm, L.H., Davis, S.M. and Donnan, G.A., 2019, Acute ischaemic stroke, *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 70.

Castellazzi, M., Trentini, A., Romani, A., Valacchi, G., Bellini, T., Bonaccorsi, G., Fainardi, E., Cavicchio, C., Passaro, A., Zuliani, C. and Cervellati, C., 2016, Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases, *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 81, 356-363.

Celik, E., Tunali, S., Gezginci-Oktayoglu, S., Bolkent, S., Can, A. and Yanardag, R., 2021, Vitamin U prevents valproic acid-induced liver injury through supporting enzymatic antioxidant system and increasing hepatocyte proliferation triggered by inflammation and apoptosis, *Toxicology Mechanisms and Methods*, 31(8), 600-608.

Chang, B.S. and Lowenstein, D.H., 2003, Epilepsy*, New England Journal of Medicine*, 349(13), 1257–1266.

Chaudhary, S. and Parvez, S., 2012, An *in vitro* approach to assess the neurotoxicity of valproic acid-induced oxidative stress in cerebellum and cerebral cortex of young rats, *Neuroscience*, 225, 258-268.

Chaudhary, S., Pinky and Parvez, S., 2022, Neuroprotective effects of natural antioxidants against branched-chain fatty acid-induced oxidative stress in cerebral cortex and cerebellum regions of the rat brain, *ACS Omega,* 7(43), 38269-38276.

Chavda, V., Chaurasia, B., Garg, K., Deora, H., Umana, G.E., Palmisciano, P., Scalia, G. and Lu, B., 2022, Molecular mechanisms of oxidative stress in stroke and cancer, *Brain Disorders*, 5, 100029.

Chumark, P., Khunawat, P., Sanvarinda, Y., Phornchirasilp, S., Morales, N.P., Phivthong-Ngam, L., Ratanachamnong, P., Srisawat, S. and Pongrapeeporn, K.U., 2008, The *in vitro* and *ex vivo* antioxidant properties, hypolipidaemic and antiatherosclerotic activities of water extract of *Moringa oleifera* Lam. leaves, *Journal of Ethnopharmacology,* 116(3), 439-446.

Corte, E.D. and Stirpe, F., 1968, Regulation of xanthine oxidase in rat liver, *The Biochemical Journal*, 108, 349-351.

Dahot, M.U., 1988, Vitamin contents of flowers and seeds of *Moringa oleifera, Pakistan Journal of Biochemistry,* 21(1-2), 21–24.

Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A. and Colombo, R., 2003, Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress, *Clinica Chimica Acta,* 329(1-2), 23-38.

de Lores Arnaiz, G.R. and Ordieres, M.G.L., 2014, Brain Na^+, K^+-ATPase activity in aging and disease, *International Journal of Biomedical Science,* 10(2), 85.

Dean, R.T., Fu, S., Stocker, R. and Davies, M.J., 1997, Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation, *Biochemical Journal,* 324(Pt 1), 1–18.

Devlin, T.M., 2010, *Textbook of biochemistry with clinical correlations,* 7th ed., John Wiley & Sons, USA, ISBN: 978-0-470-28173-4.

Dewi, Y.R., Barinda, A.J. and Arozal, W., 2024, *Moringa oleifera* as the potential herb medicine for neurodegenerative diseases: a narrative review, *Muhammadiyah Journal of Geriatric*, 5(1), 1-13.

Dringen, R., 2000, Metabolism and functions of glutathione in brain, *Progress in Neurobiology,* 62(6), 649-671.

Du, Y., Sun, J. and Yang, X., 2025, Effect of combined treatment with sodium valproate and methylprednisolone on neurological recovery after experimental spinal cord injury, *Cellular and Molecular Biology*, 71(3), 14-19.

Durmuş, A.S. ve Ünsaldı, E., 2005, Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve kırık iyileşmesi, *Doğu Anadolu Araştırmaları Dergisi*, 3, 20–27.

Ehi-Omosun, M.B. and Ajufoh, Z.C., 2024, Effects of aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* on spray paint-induced lung damage in Wistar rats, *Sokoto Journal of Medical Laboratory Science* 9(4), 254-264.

Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres Jr, V. and Featherstone, R.M., 1961, A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochemical Pharmacology,* 7(2), 88-95.

Emekli-Alturfan, E., Alev, B., Tunali, S., Oktay, S., Tunali-Akbay, T., Ozturk, L.K., Yanardag, R. and Yarat, A., 2015, Effects of edaravone on cardiac damage in valproic acid induced toxicity, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 45(2), 166–172.

Ertik, O., Koroglu, P., Magaji, U.F., Bulan, N.O., Sacan, O. and Yanardag, R., 2025, Treatment of oxidative damage caused by valproic acid in tongue tissue with ethanolic *Moringa oleifera* leaves extract and prediction of potential bioactive molecules with molecular docking, *Journal of Molecular Histology*, 56, 37.

Ertik, O., Magaji, U. F., Sacan, O. and Yanardag, R., 2023, Effect of *Moringa oleifera* leaf extract on valproate-induced oxidative damage in muscle, *Drug and Chemical Toxicology*, 46(6), 1212-1222.

Fan, H.C., Lee, H.S., Chang, K.P., Lee, Y.Y., Lai, H.C., Hung, P.L., Lee, H.F. and Chi, C.S., 2016, The impact of anti-epileptic drugs on growth and bone metabolism, *International Journal of Molecular Sciences,* 17(8), 1242.

Farhana, A. and Lappin, S.L., 2023. *Biochemistry, lactate dehydrogenase,* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/ [Ziyaret tarihi: 01 Mayıs 2025].

Fuglie, L.J., 1999, The miracle tree: *Moringa oleifera,* natural nutrition for the tropics, *Church World Service,* Dakar. 68

Furlong, C.E., Richter, R.J., Seidel, S.L. and Motulsky, A.G., 1988, Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon, *American Journal of Human Genetics*, 43, 230 238.

Galkina, O.V., Bakhtyukov, A.A., Akhmetshin, M.O., Prokopenko, V.M. and Eshchenko, N.D., 2017, The glutathione system in the subcellular fractions of developing rat brain and liver, *Neurochemical Journal,* 11, 266-271.

Gallagher, C.N., Carpenter, K.L., Grice, P., Howe, D.J., Mason, A., Timofeev, I., Menon, D.K., Kirkpatrick, P.J., Pickard, J.D., Sutherland, G.R. and Hutchinson, P.J., 2009, The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a ^{13}C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study, *Brain: A Journal of Neurology,* 132(Pt 10), 2839–2849.

Gan, K.N., Smolen, A., Eckerson, H.W. and La Du, B.N., 1991, Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities, *Metabolism, Drug Metabolism and Disposition,* 19(1), 100-106.

Garbarino, V.R., Orr, M.E., Rodriguez, K.A. and Buffenstein, R., 2015, Mechanisms of oxidative stress resistance in the brain: lessons learned from hypoxia tolerant extremophilic vertebrates, *Archives of Biochemistry and Biophysics,* 576, 8-16.

Gill, D., Derry, S., Wiffen, P.J. and Moore, R.A., 2011, Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(10), CD009183.

Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R., Mattson, R., French, J.A., Perucca, E., Tomson, T. and for the ILAE Subcommission on AED Guidelines, 2013, Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes in children and adults, *Epilepsia*, 54(3), 551–563.

Gokulapriya, T., Divyabharathi, M.C., Sreekumar, G. and Sundarrajan, R.V., 2025, *Moringa oleifera:* a nutrition rich vegetable, *Plant Archives*, 25(1), 1-5.

Grandjean, P. and Landrigan, P.J., 2014, Neurobehavioural effects of developmental toxicity, *The Lancet Neurology*, 13(3), 330–338.

Guerreiro, C.A.M., 2016, Epilepsy: Is there hope?. *The Indian Journal of Medical Research*, 144(5), 657–660.

Guidotti, A., Auta, J., Chen, Y., Davis, J.M., Dong, E., Gavin, D.P., Grayson, D.R., Matrisciano, F., Pinna, G., Satta, R., Sharma, R.P., Tremolizzo, L. and Tueting, P., 2011, Epigenetic GABAergic targets in schizophrenia and bipolar disorder, *Neuropharmacology,* 60(7-8), 1007–1016.

Gupta, A., Prasad, B. and Singh, A., 2024, Pharmacological active potential of *Moringa oleifera, International Journal of Agrochemistry,* 10(1), 6–12.

Habig, W.H. and Jakoby, W.B., 1981, Assays for differentiation of glutathione-S transferases, *Methods in Enzymology*, 77, 398–405.

Hering, R. and Kuritzky, A., 1992, Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo, *Cephalalgia*, 12(2), 81-84.

Hindawy, R.F., Manawy, S.M., Nafea, O.E., Abdelhameed, A.A. and Hendawi, F.F., 2024, *Moringa oleifera* leaves ethanolic extract counteracts cortical neurodegeneration induced by aluminum chloride in rats, *Toxicology Research*, 13(2), tfae028.

Houldsworth, A., 2024, Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: a review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants, *Brain Communications*, 6(1), fcad356.

https://drjcrbio.com/2-butyl-valeric-acid-4-octanecarboxylic-acid2-propylhexanoic-acid-3274-28-0/, [Ziyaret tarihi: 5 Mayıs 2025].

https://molekulerbiyolojivegenetik.org, [Ziyaret tarihi: 4 Mayıs 2025].

https://ticaret.edu.tr/saglik-kultur-ve-spor-daire-baskanligi/wp-content/uploads/sites/32/2021/09/saglik_merkezi_web_25.06.2021.pdf, [Ziyaret tarihi: 5 Mayıs 2025].

https://www.inaturalist.org/observations/278087466 [Ziyaret tarihi: 10 Mayıs 2025].

James, R.W., 2006, A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(9), 1052-1059.

Jena, A.B., Samal, R.R., Bhol, N.K. and Duttaroy, A.K., 2023, Cellular red-ox system in health and disease: the latest update, *Biomedicine and Pharmacotherapy,* 162, 114606.

Jiang, J., Zhang, L., Wu, D., Zhao, D., Ying, S. and Ding, S., 2025, Lipopolysaccharide induces neuroinflammation in a valproic acid male model of autism, *Brain Research Bulletin*, 220, 111154.

Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S.Y., Alwasel, S.H., Nepovimova, E., Kuca, K. and Valko, M., 2023, Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging, *Archives of Toxicology*, 97(10), 2499-2574.

Kaewngam, S., Prajit, R., Anosri, T., Suwannakot, K., Saenno, R., Sritawan, N., Aranarochana, A., Sirichoat, A., Pannangrong, W., Wigmore, P. and Welbat, J.U., 2024, The effects of hesperidin on valproic acid-induced reduction in hippocampal neurogenesis through the antioxidant and apoptotic pathways in adult rats, *Scientific Reports*, 14(1), 28864.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jessell, T.M., 2013, *Principles of neural science*, 5th ed., New York: McGraw-Hill Education, ISBN: 978-0-07-139011-8.

Kang, D.H. and Ha, S.K., 2014, Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant, *Electrolytes and Blood Pressure,* 12(1), 1-6.

Kesherwani, R., Bhoumik, S., Kumar, R. and Rizvi, S.I., 2024, Monosodium glutamate even at low dose may affect oxidative stress, inflammation and neurodegeneration in rats, *Indian Journal of Clinical Biochemistry,* 39(1), 101-109.

Khalid, S., Arshad, M., Mahmood, S., Ahmed, W., Siddique, F., Khalid, W., Zarlasht, M., Asar, T.O. and Hassan, F.A.M., 2023, Nutritional and phytochemical screening of *Moringa oleifera* leaf powder in aqueous and ethanol extract, *International Journal of Food Properties,* 26(1), 2338-2348.

Khan, R.A., Khan, M.R. and Sahreen, S., 2012, Brain antioxidant markers, cognitive performance and acetylcholinesterase activity of rats: efficiency of *Sonchus asper*, *Behavioral and Brain Functions*, 8, 1-7.

Kiwan, N., Askar, M.H., Shaker, G.A., Othman, B.H. and El Menanawy, F.R., 2025, Role of *Moringa oleifera* leaf extract in alleviating cerebellar ataxia induced by monosodium glutamate in rodent model, *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*, 45(1), 77-94.

Klein, R., Nagy, O., Tóthová, C. and Chovanová, F., 2020, Clinical and diagnostic significance of lactate dehydrogenase and its isoenzymes in animals, *Veterinary Medicine International,* 2020, 5346483.

Kolb, B. and Whishaw, I.Q., 2015, *Fundamentals of human neuropsychology*, 7th ed., Worth Publishers, ISBN: 1429282959.

Kou, X., Li, B., Olayanju, J.B., Drake, J.M. and Chen, N., 2018, Nutraceutical or pharmacological potential of *Moringa oleifera* Lam., *Nutrients*, 10(3), 343.

Kovalčíková, A., Gyurászová, M., Vavrincová-Yaghi, D., Vavrinec, P., Tóthová, Ľ., Boor, P., Šebeková, K. and Celec, P., 2018, Oxidative stress in the brain caused by acute kidney injury, *Metabolic Brain Disease,* 33, 961-967.

Kumari, C., Chauhan, P. and Kulshrestha, S., 2022, Nutritional characterization of *Moringa oleifera* leaves collected from North Indian habitat, *American Institute of Physics Conference Series,* 2357(1), 030006.

Lana, J.V., Rios, A., Takeyama, R., Santos, N., Pires, L., Santos, G.S., Rodriguez, I.J., Jeyaraman, M., Purita, J. and Lana, J.F., 2024, Nebulized glutathione as a key antioxidant for the treatment of oxidative stress in neurodegenerative conditions, *Nutrients*,16(15), 2476.

Lee, K.H., Cha, M. and Lee, B.H., 2020, Neuroprotective effect of antioxidants in the brain, *International Journal of Molecular Sciences,* 21(19), 7152.

Lemon, N., Canepa, E., Ilies, M.A. and Fossati, S., 2021, Carbonic anhydrases as potential targets against neurovascular unit dysfunction in Alzheimer's disease and stroke, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 772278.

Levine, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A.G., Ahn, B.W., Shaltiel, S. and Stadtman, E.R., 1990, Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins, *Methods in Enzymology,* 186, 464–478.

Liu, Z., 2017, Oxidative stress and neurodegenerative diseases, *Journal of Neurochemistry*, 139(6), 797-810.

Lowry, O.H., Rosebrough, H.J., Farr, A.L. and Randall, R.J., 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265-275.

Löscher, W., 2002, Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy, *CNS Drugs*, 16(10), 669–694.

Ma, Z.F., Ahmad, J., Zhang, H., Khan, I. and Muhammad, S., 2019, Evaluation of phytochemical and medicinal properties of moringa (*Moringa oleifera*) as a potential functional food, *South African Journal of Botany* 129, 40-46.

Macdonald, R. L., 1989, Antiepileptic drug actions, *Epilepsia,* 30(Suppl 1), S19–S68.

Mackin, P. and Young, A., 2012, *Bipolar disorders,* Core Psychiatry, In: Wright, P., Stern, J. and Phelan, M., (eds.), Chapter 21, USA, 313-334.

Macritchie, K., Geddes, J.R., Scott, J., Haslam, D., de Lima, M. and Goodwin, G., 2003, Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD004052.

Magaji, U.F., Koroglu, P., Coremen, M., Karabulut Bulan, O., Sacan, O. and Yanardag, R., 2025, Effects of *Moringa oleifera* extract on biochemical and histological parameters of sodium valproate induced lungs damage, *Journal of Molecular Histology,* 56, 56.

Magaji, U.F., Sacan, O. and Yanardag, R., 2020, Inhibitory potentials of *Moringa oleifera* on activities of neuraminidase, xanthine oxidase and adenosine deaminase, *Istanbul Journal of Pharmacy,* 53(3), 314-319.

Magaji, U.F., Sahabi, D.M., Abubakar, M.K. and Muhammad, A.B., 2015, Biocoagulation activity of *Moringa oleifera* seeds for water treatment, *The International Journal of Engineering and Science*, 4, 19-26.

Magheru, C., Magheru, S., Coltau, M., Hoza, A., Moldovan, C., Sachelarie, L., Gradinaru, I., Hurjui, L.L., Marc, F. and Farcas, D.M., 2022, Antiepileptic drugs and their dual mechanism of action on carbonic anhydrase, *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2614.

Mahmoud, M.S., El-Kott, A.F., AlGwaiz, H.I. and Fathy, S.M., 2022, Protective effect of *Moringa oleifera* Lam. leaf extract against oxidative stress, inflammation, depression, and apoptosis in a mouse model of hepatic encephalopathy, *Environmental Science and Pollution Research*, 29(55), 83783-83796.

Marzatico, F. and Café, C., 1993, Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury, *Functional Neurology,* 8(1), 51-66.

Melebary, S.J. and Elnaggar, M.H.R., 2023, Impact of *Moringa oleifera* leaf extract in reducing the effect of lead acetate toxicity in mice, *Saudi Journal of Biological Sciences,* 30(1), 103507.

Mersin, B. ve Saltan İşcan, G., 2022, *Moringa oleifera*'nın etkinlik ve güvenliği. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 46(2), 487-504.

Michel, T.M., Sheldrick, A.J., Camara, S., Grünblatt, E., Schneider, F. and Riederer, P., 2010, Alteration of the pro-oxidant xanthine oxidase (XO) in the thalamus and occipital cortex of patients with schizophrenia, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12(8), 588-597.

Mikail, T.A., Ismail, S.Y., Abubakar, A.L., Abdulmumin, Y., Muhammad, I.A., Muhammad, M. and Danjaji, H.I., 2025, Evaluation of the nutritional quality, bioactive compounds, and antioxidant activity of *Moringa oleifera* leaf extract, *Sahel Journal of Life Sciences FUDMA*, 3(1), 319-327.

Mishchenko, M., Shtrygol, S., Lozynskyi, A., Hoidyk, M., Khyluk, D., Gorbach, T. and Lesyk, R., 2022, Evaluation of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone (Les-6222) as potential anticonvulsant agent, *Scientia Pharmaceutica,* 90, 56.

Mishra, A., Bandopadhyay, R., Singh, P.K., Mishra, P.S., Sharma, N. and Khurana, N., 2021, Neuroinflammation in neurological disorders: pharmacotherapeutic targets from bench to bedside, *Metabolic Brain Disease*, 36(7), 1591–1626.

Misrani, A., Tabassum, S. and Yang, L., 2021, Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 617588.

Mitchell, L.E., Adzick, N.S., Melchionne, J., Pasquariello, P.S., Sutton, L.N. and Whitehead, A.S., 2004, Spina bifida, *The Lancet*, 364(9448), 1885–1895.

Monti, B., Polazzi, E. and Contestabile, A., 2009, Biochemical, molecular and epigenetic mechanisms of valproic acid neuroprotection, *Current Molecular Pharmacology*, 2(1), 95–109.

Mousa, A.A., El-Gansh, H.A.I., Eldaim, M.A.A., Mohamed, M.A.E.G., Morsi, A.H. and El Sabagh, H.S., 2019, Protective effect of *Moringa oleifera* leaves ethanolic extract against thioacetamide-induced hepatotoxicity in rats via modulation of cellular antioxidant, apoptotic and inflammatory markers, *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 32488-32504.

Mylroie, A.A., Collins, H., Umbles, C. and Kyle, J., 1986, Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 82, 512–520.

Natsir, H., Arif, A.R., Wahab, A.W., Budi, P., Arfah, R.A., Arwansyah, A., Fudholi, A., Suriani, N.L. and Himawan, A., 2022, Inhibitory effects of *Moringa oleifera* leaves extract on xanthine oxidase activity from bovine milk, *Pharmacia*, 69(2), 363-375.

Nelson, C.A., Thomas, K.M. and de Haan, M., 2006, *Neural bases of cognitive development*, 6th ed., Child and adolescent development: An advanced course, In: Damon, W., Lerner, R.M. (eds.), Chapter 2, John Wiley and Sons, Inc. USA, Vol. 2, 19-53.

Niedzielska, E., Smaga, I., Gawlik, M., Moniczewski, A., Stankowicz, P., Pera, J. and Filip, M., 2016, Oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Molecular Neurobiology*, 53, 4094-4125.

Ogunro, O.B., Karigidi, M.E., Gyebi, G.A., Turkistani, A. and Almehmadi, A.H., 2025, Tangeretin offers neuroprotection against colchicine-induced memory impairment in Wistar rats by modulating the antioxidant milieu, inflammatory mediators and oxidative stress in the brain tissue, *BMC Complementary Medicine and Therapies,* 25(1), 40.

Patintingan, C.G., Louisa, M., Juniantito, V., Arozal, W., Hanifah, S., Wanandi, S.I. and Thandavarayan, R., 2023, *Moringa oleifera* leaves extract ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity via its mitochondrial biogenesis modulatory activity in rats, *Journal of Experimental Pharmacology*, 307-319.

Peral, M.J., Vazquez-Carretero, M.D. and Ilundain, A.A., 2010, Na^+/Cl^-/creatine transporter activity and expression in rat brain synaptosomes, *Neuroscience*, 165(1), 53-60.

Philips, H., 2006, Instant expert – The human brain, *New Scientist*, 192(2579), 42–43.

Pouya, V.T., Hashemy, S.I., Shoeibi, A., Tirkani, A.N., Tavallaie, S., Avval, F.Z., Soukhtanloo, M., Mashkani, B.A. and Alamdari, D.H., 2016, Serum pro-oxidant-antioxidant balance, advanced oxidized protein products (AOPP) and protein carbonyl in patients with stroke, *Razavi International Journal of Medicine,* 4(2), e38203.

Purwoningsih, E., Arozal, W., Lee, H.J. and Munim, A., 2022, Neuroprotective and antioxidant activities of aqueous extract *Moringa oleifera* leaves, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(Special Issue 5), 127-131.

Quistorff, B., Secher, N.H. and Van Lieshout, J.J., 2008, Lactate fuels the human brain during exercise, *FASEB Journal*, 22(10), 3443–3449.

Ragab, S.M., Almohaimeed, H.M., Alghriany, A A., Khalil, N.S.A. and Abd-Allah, E.A., 2024, Protective effect of *Moringa oleifera* leaf ethanolic extract against uranyl acetate-induced testicular dysfunction in rats, *Scientific Reports*, 14(1), 932.

Rahman, M., Awosika, A.O. and Nguyen, H., 2024, *Valproic acid,* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/ [Ziyaret tarihi: 01 Mayıs 2025].

Ridderstap, A.S. and Bonting, S.L., 1969, Na^+-K^+-activated ATPase and exocrine pancreatic secretion *in vitro, American Journal of Physiology*, 217,1721-1727.

Ritter, S., 2017, *Monitoring and maintenance of brain glucose supply: importance of hindbrain catecholamine neurons in this multifaceted task*, Appetite and food intake: Central control, In: Harris, R.B.S. (ed.), Chapter 9, Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, USA, 177-204.

Roland, C. 2020, *Moringa oleifera.* The IUCN Red List of Threatened Species 2020: e.T61890232A61890241. https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2020-3.RLTS.T61890232A61890241.en. [Ziyarte Tarihi: 10 Mayıs 2025].

Romoli, M., Mazzocchetti, P., D'Alonzo, R., Siliquini, S., Rinaldi, V.E., Verrotti, A., Calabresi, P. and Costa, C., 2019, Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences, *Current Neuropharmacology*, *17*(10), 926–946.

Ruusuvuori, E. and Kaila, K., 2014, *Carbonic anhydrases and brain pH in the control of neuronal excitability,* Carbonic anhydrase: mechanism, regulation, links to disease, and industrial applications, In: Frost, S., McKenna, R. (eds.), Subcellular Biochemistry, vol 75. Springer, Dordrecht.

Saha, S., Prasanna, L.G., Prathyusha, S., Shainazz, S., Kiran, S., Samadhar, A. and Krishna, R.G., 2024, Anticonvulsant activity of *Moringa oleifera* in Swiss albino mice, *Journal For Innovative Development in Pharmaceutical and Technical Science*, 7(7), 1-5.

Saleh, A.S, 2019, Evaluation of hepatorenal protective activity of *Moringa oleifera* on histological and biochemical parameters in cadmium intoxicated rats, *Toxin Reviews*, 38(4), 338-345.

Selmeci L., 2011, Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome?, *Free Radical Research,* 45(10), 1115–1123,

Sgobio, C., Ghiglieri, V., Costa, C., Bagetta, V., Siliquini, S., Barone, I., Di Filippo, M., Gardoni, F., Gundelfinger, E.D., Di Luca, M., Picconi, B. and Calabresi, P., 2010,

Hippocampal synaptic plasticity, memory, and epilepsy: effects of long-term valproic acid treatment, *Biological Psychiatry*, 67(6), 567-574.

Shan, W., Zhao, Y. and Zhang, M., 2018, Abnormal cortical excitability in rat models of epilepsy, *Brain Research Bulletin*, 140, 160–167.

Shaygannejad, V., Janghorbani, M., Ghorbani, A., Ashtary, F., Zakizade, N. and Nasr, V., 2006, Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46(4), 642-648.

Shi, Y., Guo, L., Chen, Y., Xie, Q., Yan, Z., Liu, Y., Kang, J. and Li, S.,2021, Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies, *Folia Neuropathologica,* 59(4), 378–385.

Shnayder, N.A., Grechkina, V.V., Khasanova, A.K., Bochanova, E.N., Dontceva, E.A., Petrova, M.M., Asadullin, A.R., Shipulin, G.A., Altynbekov, K.S., Al-Zamil, M. and Nasyrova, R.F., 2023, Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites, *Metabolites*, 13(1), 134.

Silberstein, S.D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D.W., Argoff, C. and Ashman, E., 2012, Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults, *Neurology*, 78(17), 1337–1345.

Siracusa, R., 2020, *Neuroinflammation and oxidative stress in the traumatic brain ınjury and in the pathogenesis of neurodegenerative diseases: modulation by nutritional supplementation,* Thesis (PhD), The University of Messina.

Soto, J.A., Gómez, A.C., Vásquez, M., Barreto, A.N., Molina, K.S. and Zuniga-Gonzalez, C.A., 2025, Biological properties of *Moringa oleifera*: a systematic review of the last decade, *F1000Research,* 13, 1390.

Sultana, R., Cenini, G. and Butterfield, D.A., 2025, *Biomarkers of oxidative stress in neurodegenerative diseases,* Molecular basis of oxidative stress: Chemistry, toxicology, disease pathogenesis, diagnosis, and therapeutics, In: Villamena, F. and Forman, H.J. (eds.), Chapter 18, John Wiley & Sons, Inc., USA, 437-454.

Tehrani, H.S. and Moosavi-Movahedi, A.A., 2018, Catalase and its mysteries, *Progress in Biophysics and Molecular Biology,* 140, 5-12.

Teleanu, D.M., Niculescu, A.G., Lungu, I.I., Radu, C.I., Vladâcenco, O., Roza, E., Costăchescu, B., Grumezescu, A.M. and Teleanu, R.I., 2022, An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases, *International Journal of Molecular Sciences,* 23(11), 5938.

Terim Kapakin, K.A., Bolat, İ., İskender, H., Dokumacioğlu, E., Manavoğlu Kirman, E., Bolat, M. and Gül, M., 2024, Protective effects of curcumin against valproic acid induced brain kidney and liver damage in rats, *Drug and Chemical Toxicology*, 1-16 (Baskıda https://doi.org/10.1080/01480545.2024.2391868).

Tripathi, S., Parmar, D., Raval, S., Prajavati, S. and Singh, G., 2025, Alleviating effect of antioxidants on combined chromium and cadmium-induced neurotoxicity and apoptosis by activating the Nrf2-keap1 and associated pathway in Swiss albino mice, *Metabolic Brain Disease,* 40, 171.

Tsuji, A., 2005, Small molecular drug transfer across the blood–brain barrier via carrier-mediated transport systems, *Neurotherapeutics*, 2(1), 54–62.

Turkyilmaz, I.B., Altas, N., Arisan, I. and Yanardag, R., 2021, Effect of vitamin B_6 on brain damage in valproic acid induced toxicity, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(9), e22855.

Turkyilmaz, I.B., Bilgin Sokmen, B. and Yanardag, R., 2020, Alpha-lipoic acid prevents brain injury in rats administered with valproic acid, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34(11), e22580.

Unnithan, A.K.A., Das, J.M., and Mehta, P., 2023, *Hemorrhagic stroke,* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/ [Ziyaret tarihi: 03 Mayıs 2025].

Verpoorte, J.A., Mehta, S. and Edsall, J.T., 1967, Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C, *Journal of Biological Chemistry*, 242, 4221-4229.

Vijay, N. and Morris, M.E., 2014, Role of monocarboxylate transporters in drug delivery to the brain, *Current Pharmaceutical Design*, 20(10), 1487-1498.

Walczak-Nowicka, Ł.J. and Herbet, M., 2021, Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative diseases and the role of acetylcholinesterase in their pathogenesis, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9290.

Wang, C., Luan, Z., Yang, Y., Wang, Z., Cui, Y. and Gu, G., 2011, Valproic acid induces apoptosis in differentiating hippocampal neurons by the release of tumor necrosis factor-α from activated astrocytes, *Neuroscience Letters*, 497(2), 122–127.

Wang, Y., Branicky, R., Noë, A. and Hekimi, S., 2018, Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling, *Journal of Cell Biology,* 217(6), 1915-1928.

Wasserman, D.H., 2009, Four grams of glucose, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(1), E11–E21.

Wei, F., Yan, L. M., Su, T., He, N., Lin, Z.J., Wang, J., Shi, Y.W., Yi, Y.H. and Liao, W.P., 2017, Ion channel genes and epilepsy: functional alteration, pathogenic potential, and mechanism of epilepsy, *Neuroscience Bulletin,* 33, 455-477.

Wendel, A., 1981, Glutathione peroxidase, *Methods in Enzymology,* 77, 325-333.

Wilson, C.B., McLaughlin, L.D., Ebenezer, P.J., Nair, A.R. and Francis, J., 2014, Valproic acid effects in the hippocampus and prefrontal cortex in an animal model of post-traumatic stress disorder, *Behavioural Brain Research*, 268, 72-80.

Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillere-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A.T., Zingraff, J., Jungers, P. and Descamps-Latscha, B., 1996, Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia, *Kidney International*, 49, 1304-1313.

Worku, B. and Tolossa, N., 2024, *Moringa oleifera:* a review on its neuroprotective properties and therapeutic potential, *Journal of Neurochemistry*, 172(1), 11-24.

Wroblewski, F., 1957, Clinical significance serum enzyme alterations associated with myocardial infarction, *American Heart Journal*, 54(2), 219-224.

Wu, P., Hong, S., Zhong, M., Guo, Y., Chen, H. and Jiang, L., 2016, Effect of sodium valproate on cognitive function and hippocampus of rats after convulsive status epilepticus, *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 22, 5197.

Xiong, Y., Rajoka, M.S.R., Mehwish, H.M., Zhang, M., Liang, N., Li, C. and He, Z., 2021, Virucidal activity of Moringa A from *Moringa oleifera* seeds against Influenza A viruses by regulating TFEB, *International Immunopharmacology*, 95, 107561.

Zanatta, G., Sula, A., Miles, A.J., Ng, L.C.T., Torella, R., Pryde, D.C., DeCaen, P.G. and Wallace, B.A., 2019, Valproic acid interactions with the NavMs voltage-gated sodium channel, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 116(52), 26549–26554.

Zinellu, A. and Mangoni, A.A., 2021, A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase, *Antioxidants,* 10(11), 1841.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Mehraj BABAYEV

ORİJİNALLİK RAPORU

%14	%12	%8	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%9

★ acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

Alıntıları çıkart	Kapat	Eşleşmeleri çıkar	Kapat
Bibliyografyayı Çıkart	üzerinde		

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

☒ **Etik Kurul izni gerekmektedir.**

☐ **Etik Kurul izni gerekmemektedir.**

Mehraj BABAYEV

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☐ **Kurum izni gerekmektedir.**

☒ **Kurum izni gerekmemektedir.**

Mehraj BABAYEV