

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



PTZ İLE DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ
MODELİNDE YÜKSEK PROTEİNLİ KETOJENİK DİYET VE
EGZERSİZİN ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ESRA ERDOĞAN YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

BOLU, HAZİRAN - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Esra ERDOĞAN YILMAZ tarafından hazırlanan “**PTZ İle Deneysel Olarak Oluşturulmuş Epilepsi Modelinde Yüksek Proteinli Ketojenik Diyet ve Egzersizin Etkileri**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği kabul edilmiştir. 15/06/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Erkan KILINÇ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğretim Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK
Düzce Üniversitesi

.....

.....

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin __/__/__ tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % __ olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Araştırmalar Etik Kurulundan 13.01.2021 tarihli 2021/3 nolu karar sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

ESRA ERDOĞAN YILMAZ

ÖZET

**PTZ İLE DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ
MODELİNDE YÜKSEK PROTEİNLİ KETOJENİK DİYET VE
EGZERSİZİN ETKİLERİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ESRA ERDOĞAN YILMAZ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AYHAN ÇETİNKAYA)**

**BOLU, HAZİRAN - 2022
XIV + 88 sayfa**

Çalışmamızda sıçanlarda PTZ kullanılarak oluşturulan epilepsi üzerine ketojenik diyet ve egzersiz birlikte uygulamasının epilepsi nöbet davranışları, iyonlar, oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızda Grup ES (epilepsi+standart yem), Grup EK (epilepsi+ketojenik yem), Grup EES (epilepsi+egzersiz+standart yem), Grup EEK (epilepsi+egzersiz+ketojenik yem), Grup EDS (epilepsi+diazem+standart yem), Grup EDK (epilepsi+diazem+ketojenik yem) şeklinde 6 grup oluşturulmuştur. Her grupta 7 adet olmak üzere toplam 42 sıçan kullanıldı. Ketojenik diyet gruplarındaki 21 sıçan 6 hafta boyunca ketojenik yemle beslendi. Egzersiz gruplarındaki 14 sıçan 6 hafta boyunca kısa süreli koşu bandı egzersizi yaptırıldı. 6 haftanın sonunda hayvanlara 50 mg/kg PTZ ip verilerek davranış skorlaması yapıldı. Hayvanlardan kan örnekleri alınarak oksidatif stres parametreleri ve serum iyon değişiklikleri analiz edildi. Bulgular PTZ ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerine ketojenik diyet ve egzersiz uygulamasının nöbet davranışları, TAS, TOS, OSI, K⁺ iyonu üzerine anlamlı farklılıklar tespit edildi. Ancak TTL, NTL, Disülfid, Mg⁺², Ca⁺², Na⁺, Cl⁻ serum iyon değerleri üzerine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Sonuç olarak epilepsi üzerine ketojenik diyet ve egzersiz birlikte uygulamasını araştıran bu çalışma epilepsi hastalarının nöbet eşikleri üzerine olumlu katkılar sağlayabilme niteliğine sahiptir.

ANAHTAR KELİMELELER: Epilepsi, Ketojenik Diyet, Koşu Bandı Egzersizi, Davranış Skorlaması

ABSTRACT

EFFECTS OF HIGH PROTEIN KETOGENIC DIET AND EXERCISE IN EXPERIMENTALLY CREATED EPILEPSY MODEL WITH PTZ

MSC THESIS

ESRA ERDOĞAN YILMAZ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, JUNE 2022

XIV + 88 pages

In this project, the effect of ketogenic diet and exercise on epilepsy created using the PTZ model on epilepsy seizure behaviors, ions, oxidative stress parameters is determined. In our study, 6 groups were formed as Group ES (epilepsy+standard feed), Group EK (epilepsy+ketogenic feed), Group EES (epilepsy+exercise+standard feed), Group EEK (epilepsy+exercise+ketogenic diet), Group EDS (epilepsy+disease+standard feed), Group EDK (epilepsy+diazepam+ketogenic feed) 6 groups in the form created. A total of 42 rats, 7 in each group, were used. 21 rats in ketogenic diet groups were fed ketogenic diet for 6 weeks. 14 rats in the exercise groups were given short-term treadmill exercise for 6 weeks. At the end of 6 weeks, the animals were given 50mg/kg PTZ and behavioral scoring was performed. Blood samples from animals were taken and oxidative stress parameters and serum ion changes were analyzed. Results Significant differences were detected on seizure behaviors, TAS, TOS, OSI, and K⁺ ion of ketogenic diet and exercise application on epileptiform activity induced by PTZ. However, there was no statistically significant difference between the groups on TTL, NTL, Disulfide, Mg⁺², Ca⁺², Na⁺, Cl⁻ serum ion values (p>0.05). As a result, this study which is investigating combination of ketogenic diet and exercise application on epilepsy has the quality of making positive contributions to the seizure threshold of epilepsy patients.

KEYWORDS: Epilepsy, Ketogenic Diet, Treadmill Exercise, Behavior Scoring

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
FOTOĞRAF LİSTESİ	xi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Epilepsi	4
2.1.1 Epilepsinin Tanımı.....	4
2.1.2 Epilepsinin Patofizyolojisi	4
2.1.3 Epilepsinin Epidemiyolojisi.....	7
2.1.4 Epilepsinin Etiyolojisi.....	8
2.1.5 Epilepsinin Sınıflandırılması	9
2.1.6 Deneysel Epilepsi Modelleri.....	12
2.2 Ketojenik Diyet	20
2.2.1 Etki Mekanizması	22
2.2.2 Tipleri.....	23
2.3 Egzersiz	26
2.3.1 Deneysel Egzersiz Modelleri	28
2.4 Epilepside Rol Alan İyonlar	29
2.5 Oksidatif Stres	30
2.5.1 Epilepsi ve Oksidatif Stres.....	31
2.6 Antioksidanlar	31
2.6.1 Antioksidanların Etki Mekanizmaları.....	33
2.7 TAS-TOS.....	38
2.8 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	39
2.9 Tiyo-Disülfid.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1 Deney Hayvanları	41
3.2 Deney Grupları	41
3.3 Yüksek Proteinli Ketojenik Diyet ve Standart Diyetle Beslenme.....	43
3.4 Koşu Bandı Egzersiz Programı	44
3.5 Epilepsi Modelinin Oluşturulması.....	46

3.6	Davranış Skorlaması.....	46
3.7	Sakrifikasyon ve Kan Numunesinin Alınması	47
3.8	Ca, Mg, Na, K ve Cl Ölçümü	48
3.8.1	Kullanılan kimyasallar	48
3.8.2	Örneklerin Analize Hazırlanması	48
3.9	ELİSA Yöntemi ile TAS-TOS ve OSI Bakımı	49
3.9.1	Elisa Yöntemi	49
3.9.2	Total Antioksidan Kapasitesi (TAS) (mmol/L)	51
3.9.3	Total Oksidan Kapasitesi (TOS) (mmol/L)	51
3.9.4	Oksidatif Stres Endeksi (OSI).....	51
3.9.5	Thiol/Disülfid Analizi (mmol/L)	51
3.9.6	Ca ⁺² (mg/dl)	52
3.9.7	Mg ⁺² (mEq/l).....	52
3.9.8	Na ⁺ , K ⁺ ve Cl ⁻	52
3.9.9	Hayvanların Canlılık Oranları	52
3.10	İstatistiksel Analiz	52
4.	BULGULAR	54
4.1	Davranış Parametreleri	54
4.1.1	Nöbet Evresi	54
4.1.2	İlk Jerkin Başlama Süresi	54
4.1.3	Toplam Nöbet Süresi	54
4.1.4	Nöbet Başlangıç Zamanı.....	54
4.1.5	Hayvanların Ağırlıkları.....	55
4.1.6	Ölüm Durumu	55
4.2	Oksidatif Stres Parametreleri.....	60
4.3	Serum İyon Değişiklikleri	65
5.	TARTIŞMA	70
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
7.	KAYNAKLAR.....	78

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 4.1. Nöbet evresinin gruplara göre dağılımı	57
Şekil 4.2. İlk miyoklonik jerkin gruplara göre dağılımı	57
Şekil 4.3. Nöbet başlangıcının gruplara göre dağılımı	58
Şekil 4.4. Toplam nöbet süresinin gruplara göre dağılımı	58
Şekil 4.5. Hayvanların ölüm oranlarının gruplara göre dağılımı	59
Şekil 4.6. Hayvanların ağırlıklarının gruplara göre dağılımı	59
Şekil 4.7. TAS değerinin gruplara göre dağılımı	62
Şekil 4.8. TOS değerinin gruplara göre dağılımı	62
Şekil 4.9. OSI değerinin gruplara göre dağılımı	63
Şekil 4.10. TTL değerinin gruplara göre dağılımı	63
Şekil 4.11. NTL değerinin gruplara göre dağılımı	64
Şekil 4.12. Disülfid değerinin gruplara göre dağılımı	64
Şekil 4.13. Na ⁺ iyonunun gruplara göre dağılımı	67
Şekil 4.14. K ⁺ iyonunun gruplara göre dağılımı	67
Şekil 4.15. Ca ⁺² iyonunun gruplara göre dağılımı	68
Şekil 4.16. Mg ⁺² iyonunun gruplara göre dağılımı	68
Şekil 4.17. Cl ⁻ iyonunun gruplara göre dağılımı	69

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflandırması (ILAE 1981)	10
Tablo 2.2. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflandırılması (ILAE 1989)	11
Tablo 2.3. Nöbetlerin sınıflandırılması (ILAE 2010).....	11
Tablo 2.4. Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması (ILAE 2017).....	12
Tablo 2.5. Deneysel Epilepsi Hayvan Modelleri.....	14
Tablo 2.6. Ketojenik Diyet Türleri	23
Tablo 2.7. Endojen ve Ekzojen Antioksidanlar (136)	32
Tablo 3.1. Deney Grupları.....	43
Tablo 3.2. Davranış Skorlaması Evreler (Racine, 1972).....	46
Tablo 4.1. Nöbet davranışının mean ve median değerleri.....	56
Tablo 4.2. Oksidatif stres değişkenlerinin mean ve median değerleri. TTL normal dağılım gösterdiği için mean değerleri verilmiştir.	61
Tablo 4.3. Serum iyon değişkenlerinin mean ve median değerleri. Mg^{+2} ve K^{+} normal dağılım göstermediği için median değerleri verilmiştir.	66

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1. Koşu Bandı Egzersiz Programı	45
Fotoğraf 3.2. Hayvanların Davranış Skorlaması.....	47



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

Ach	: Asetilkolin
AEİ	: Anti Epileptik İlaçlar
BHB	: Betahidroksibutirat
BKI	: Beden Kitle İndeksi
Ca⁺²	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
Cl⁻	: Klor
DEHAM	: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi
DNET	: Disembrioplastik Nöroektodermal Tümör
EEG	: Elektroensefalografi
FPI	: Lateral Sıvı Perküsyon Hasarı
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı
ILAE	: Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği
ISE	: İyon Seçici Elektrot
K⁺	: Potasyum
LGIT	: Düşük Glisemik İndeks
MAD	: Modifiye Atkins Diyeti
MCT	: Orta Zincirli Trigliserit
MES	: Maksimal Elektroşok Modeli
Mg⁺²	: Magnezyum
mGluR	: Glutamat Reseptör
Na⁺	: Sodyum
Na⁺K⁺/ATP_{az}	: Sodyum Potasyum ATP _{az}
NICE	: Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü
NOR	: Yeni Nesne Tanıma

NPR	: Yeni Yerleştirme Tanıma
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PTZ	: Pentilentetrazol
PUFA	: Uzun Zincirli Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RCS	: Racine'nin Konvülsiyon Ölçeği
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SSS	: Santral Sinir Sisteminde
TBI	: Travmatik Beyin Hasarı
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TFMJ	: İlk Miyoklonik Jerk Zamanı
TOS	: Total Oksidan Seviye
Zn⁺²	: Çinko
ZnSO₄	: Çinko Sülfat

TEŞEKKÜR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanması aşamasında bana sonsuz sabır gösteren kıymetli öneri ve yapıcı eleştirileriyle beni hep destekleyen, sayın hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA'ya, Fizyoloji Anabilimdalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Aydın HİM ve Doç. Dr. Erkan KILINÇ hocalarıma,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımcı olan Arş. Gör. İbrahim Ethem TORUN'a, Dr. Hümeysra ÇELİK'e, Veteriner Hekim Enes EĞİLMEZ'e,

Doğduğum günden bu yana beni maddi ve manevi emekleriyle bugüne getiren, yolumu aydınlatan hiçbir desteklerini esirgemeyen, beni sevgiyle büyüten anneme, babama ve abime,

Bu süreçte bana hep destek olan, her aşamada benden çok sevinen, sabır ve ilgi gösteren sevgili eşim Gökhan YILMAZ ve ailemize,

Projeme destekleri (proje no: 2021.08.02.1502) için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Rektörlüğü, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Sonsuz teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Epilepsi dünyada tahmini olarak %1'lik prevalansıyla yaygın olan bir nörolojik hastalıktır (1). Epilepsi hastalığı dünya genelinde 70 milyondan fazla kişiyi etkileyen en yaygın ciddi beyin rahatsızlıklarından biridir (2).

Epilepsi sürekli ve sebepsiz nöbetlerden oluşan nörolojik bir sorun olarak tanımlanabilir ve epilepsi hastalığının beyin fonksiyonlarının bozulması ile alakalı pek çok nedeni vardır (3). Bununla beraber iyon kanallarının disfonksiyonu, glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA) başlıca olmak üzere nörotransmitter sistemlerdeki bozulmalar fizyopatogenez incelemelerde tespit edilmiştir. Ayrıca epilepsi hastalığının biyolojik, bilişsel, sosyal ve psikolojik nedenleri olduğu da bilinen bir gerçektir (4). Ek olarak bütün epilepsi nöbetlerinde patofizyolojik olaylar aynı değildir. Epilepsi oluşturan gliosisli hücreler, hücre dışı potasyum (K^+) iyonlarını tamponlama yetenekleri bozulduğundan, hücrenin dışındaki K^+ iyonlarının artmasına neden olarak nöronların uyarılabilme eşiğinin azalmasına ve epilepsi hastalığındaki nöbetlerinin meydana gelmesine sebep olur. Son olarak epileptojenik kısımlarda Na^+K^+/ATP_{az} etkinliğinin azalması nedeniyle hücre dışı K^+ iyon düzeyleri yükselir. Böylece nöronlar uyarılmış olur bununla beraber deşarjların oluşması ve yayılımı kolaylaşır (5). Kısacası epilepsi fizyopatolojisinde 3 mekanizma önem arz etmektedir.

a) Gliaların (özellikle de astrositlerin) fonksiyonunda meydana gelen bozulma

b) Glutamat vb. eksitatör aminoasitlerde meydana gelen artma

c) Başta GABA gibi inhibitör aminoasitlerde meydana gelen azalma

Bu mekanizmaların sonucunda nöron hücrelerinin membran potansiyelleri değişmekte ve nöron hücreleri çok kolay depolarize olabilmektedir. İnhibitör nörotransmitterden olan GABA'nın düşmesi, epileptik nöron hücreleri üstündeki sinaptik inhibisyonun ortadan kaybolmasına ve çok kolay eksite durumuna geçmelerine neden olur (5).

Oksidan hasarların antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aştığı şartlarda oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stresin çoğu kronik ve akut nörolojik hastalıkların patogenezinde önemli olduğu bilinmektedir ancak

epilepsideki etkisi netleştirilememiştir (6). Klinik ve deneysel araştırmalarda antiepileptik ilaçlarla tedavi sonucunda oksidatif stresin arttığı ayrıca yan etkilerinin gözlemlendiği bildirilmektedir (7)(8).

Ketojenik diyet epilepsi tedavisinde 1921 yılından günümüze kullanılmaya devam eden bir beslenme şeklidir. Ketojenik diyetin yağ içeriğinin çok yüksek karbonhidrat içeriğinin düşük tutulması beyinde enerji kaynağı olarak glukoz yerine yağların kullanılmasına neden olur. Yağlar yakılırken keton cisimcikleri ortaya çıkar ve vücut ketosize girer. Ketojenik beslenmeyle beyin dokusunda bir adaptasyon süreci başlar ve glukoz molekülü yerine beyin keton cisimciklerini kullanır. Keton molekülün kullanılmasıyla birlikte nöron hücrelerinde meydana gelen normal olmayan aşırı deşarjları düşer veya ortadan kalkar, böylece büyük oranda epilepsi nöbetlerin kontrolü sağlanır.

Egzersiz aktiviteleri esnasında nöbet görülme sıklığı düşüktür ve egzersiz yapmanın akut biçimde antiepileptik etkilerine sahip olabileceği öngörülmektedir (9).

Deneysel hayvan modellerinde meydana getirilen epileptik nöbetlerin insanlardaki nöbetlere çok fazla benzerlik göstermesi PTZ'nin (pentilentetrazol) primer jeneralize nöbetlerin meydana getirilmesinde çok sık tercih edilen ajan olmasına neden olmuştur (10)(11).

Epilepsi nöbetlerinin varlığını ve şiddetini tespit etmek için Racine'nin Konvülsiyon Ölçeği (RCS) kullanılmaktadır (12). RCS, sıçan epilepsisini tespit etmek için basit ve tekrarlanabilir altı basamaklı skorlama sistemidir. 0 puanı, gözle görülen bir konvülsiyon meydana gelmediğini ifade eder. 1 puan, kulak ve bıyıkta seğirmeleri gösterir. 2 puan, daha belirginleşmiş seğirmeyle motor tutukluğunu gösterir. 3 puanı, jeneralize miyoklonik jerklerle motor tutukluğu göstermektedir. En az 3 puana ulaşılmasına kadar geçen süre (saniye) deney hayvanının ilk miyoklonik jerk zamanını (TFMJ) gösterir (13). 4 puanı, tonik-klonik nöbet etkinliğini gösterirken, deney hayvanı halen ayakları üzerinde durabilmektedir. 5 puanı, düzelme refleksinde kayıpla beraber tonik-klonik nöbeti göstermektedir. 6 puan, ölümcül düzeyde bir nöbeti göstermektedir.

Yapılan klinik ve deneysel araştırmaların birçoğu ketojenik diyetin ve egzersizin epileptiform aktiviteyi ayrı ayrı azalttığını göstermesine rağmen

ketojenik diyet ve egzersizin birlikte epileptiform aktiviteye etkilerine dair literatürde bir çalışma bulunamamıştır. Bu sebeple sunulan çalışmada, deneysel olarak PTZ ile oluşturduğumuz epilepsi hastalığının tedavisinde ketojenik diyet ve egzersiz birlikte uygulamasının nöbet davranışları, oksidatif stres ve serum iyon değerleri üzerine etkilerini inceleyip sonuçlarını karşılaştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Epilepsinin Tanımı

Yunanca'da epilepsi teriminin sözcük anlamı epi (üstünde, üstünden) ve lepsis (tutmak, tutup sarsmak) kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Epilepsi yakalamak ve aniden tutulmak manalarına gelmektedir. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (ILAE) epileptik nöbet terimini “beyindeki normal dışı, aşırı veya senkronize nöronal aktivite ile oluşan geçici semptomlar” şeklinde nitelendirmektedir (14).

Epilepsi, beyin hücrelerindeki nöronların normal olmayan elektriksel deşarj olduğu nöbetlerle başlayan karakterize bilinç kaybı, duyuşsal ve motor belirtilerin meydana geldiği bir hastalıktır. Ülkemizdeki epilepsi hastalarının büyük bir kısmının farklı antiepileptik ilaçlarla tedavisi olurken, %5-10'luk kısım en az iki antiepileptik ilaç kullanmasına rağmen ciddi nöbetler geçirmeye devam eden kronik epilepsi hastalarıdır ve antiepileptik tedaviye cevap vermemektedir. Tedaviye cevap vermediği için dirençli epilepsi olarak adlandırılmaktadır (15). Antiepileptik ilaçların (AEİ) büyük bir kısmı genellikle istenmeyen sonuçlara yol açmakla birlikte bağımlılık yapıcı etkiler göstermektedir (16).

2.1.2 Epilepsinin Patofizyolojisi

Yaygın ve fokal nöbetler, beyinde gerçekleşen eksitasyonlar ve inhibisyonlar arasında dengenin olmamasından meydana gelmektedir. Epileptik nöbetler genellikle de azalmış inhibisyonun ve artmış uyarılmanın bir birleşimini göstermektedir (17). Sorumlu olan mekanizma aslında nöronal hipersenkronizasyon ve nöronal hipereksitabilitedir. Sinaptik bir uyarı neticesinde nöron hücresinde fazla miktarda membran potansiyeli meydana gelmesine hipereksitabilite denir. Bu olayın çok fazla sayıda nöronda aynı zamanda gerçekleşmesine ise hipersenkronizasyon denir (18). Epileptik nöbet esnasında voltaj kapılı olan iyon kanalları membran potansiyelinde meydana gelen değişikliklerle aktifleşir. Eksitasyonla beraber postsinaptik uçtaki nöron

membranında sodyum (Na^+) geçirgenliği artmaya başlar. Hücrenin içindeki voltaj farkının yükselmesi sonucu ileti diğer nöronlara aktarılmış olur. Kalsiyum (Ca^{+2}) iyonunun geçirgenliğinin yükselmesiyle beraber eksitasyon meydana gelirken, potasyum (K^+) ve klor (Cl^-) iyonlarının geçirgenliğinin yükselmesiyle inhibisyon oluşur. Ligand kapılı olan iyon kanallarıysa inhibitör ve eksitator nörotransmitterlerin postsinaptik zar üstündeki reseptörüne bağlanmasıyla yoluyla aktifleşir. Gama aminobütirik asit (GABA) ve glisin inhibitör; aspartat, glutamat eksitator nörotransmitterlerdir. Ek olarak, glial hücrelerin de hücre dışındaki nörotransmitter ve eksitator iyon konsantrasyonlarındaki değişimlerin de epilepsi gelişmesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir (18)(19).

İyon kanallarında oluşan mutasyonlar inhibitor ve eksitator nörotransmisyonun etkinliğinin değişmesine neden olmakta; sonrasında inhibitör fonksiyonun kaybına veya eksitator nörotransmisyonun artmasına yol açmaktadır. İyon kanallarından hariç GABAerjik sisteme bağlı genetik bozukluklar da belirlenmiştir. GABA beyin hücrelerinde nöronal eksitabilitenin ana inhibitörüdür. Bunu GABA_A , GABA_B ve GABA_C reseptörleriyle yapmaktadır (20). GABA molekülünün GABA_A reseptörüne bağlanması ile beraber, kanalın açılmasını sağlayarak Cl^- iyonunun hücreye geçişini sağlar. Bu ise nöronal elektriksel etkinliğin hızla inhibisyonuna neden olur (21). GABA'nın GABA_B reseptörüne bağlanmasıyla K^+ iyonunun akımı arttırmaktadır. Bu da Ca^{+2} girişini azaltmakta ve başka nörotransmitterlerin presinaptik salınmasını engellemektedir (22). Laboratuvar ortamında GABA_A reseptörünün iletimindeki azalışın memeli hayvanların neokorteksinde epileptiform etkinliğe sebep olduğu birtakım araştırmalarda gösterilmiştir (23). Ek olarak, epilepsi oluşması sırasında GABA_A 'nın çok fazla eksprese olduğu ortaya çıkmıştır. GABA_B 'nin ise epilepsi ile nöbetlerdeki rolü netleşmemiştir. GABA_A ve GABA_B reseptörleri primer yaygın epilepsilerle ilişkili bulunmuştur ama fokal epilepsilerdeki rolleri çok açık değildir. İn vivoda GABA_B 'nin blokajı odyojenik nöbetlere karşı hassas olan hayvanlarda nöbetlerin meydana gelmesini kolaylaştırmıştır. Ayrıca GABA_B agonisti baklofenin prokonvulsan niteliği de göz önüne serilmiştir (23).

Sekonder epilepside glutamaterjik sistem önemlidir. Pek çok epilepsi türünde aşırı miktardaki glutamaterjik sinaptik iletim bozukluğundan dolayı olabileceği tahmin edilmektedir (24). Glutamat beyin hücresindeki en önemli

eksitator nrotransmitterdir (25). Metabotropik glutamat reseptorlerin (mGluR) sekiz adet olduğu bilinmektedir. Bu sekiz reseptor, heterolog ekspresyon sistemlerinde bulunan sinyal iletim mekanizmaları, farmakolojileri ve sekans homologları göz önünde bulundurularak üç gruba ayrılmaktadır. Grup 1, ikinci haberci sistemi olarak nitelendirilen inozitol trifosfatı ve diaçilgliserolu meydana getiren fosfolipaz C'yi aktiveştiren, G α q proteinle kaplı mGluR1 ve mGluR5'i içinde barındırmaktadır. Grup 2 mGluR2 ve mGluR3 alt şekillerini oluştururken, grup 3 mGluR4, 6, 7 ve 8 alt şekillerini oluşturur. Grup 2 ve grup 3 mGluR'leri Gai proteiniyle kaplanmış ve bunların in vivo araştırmalarında iyon kanallarını düzenlediğı belirlenmiştir (26).

Glutamatın metabotropik reseptörlerinden bazıları presinaptik nöronlarda bulunur bazı tipleri ise postsinaptik nöronlarda bulunur. Presinaptik nöronlarda bulunanlar glutamat serbestlenmesini baskılar; postsinaptik nöronlarda bulunanlar ise inozitol trifosfat yani ip3 ve diaçilgliserol yani dag seviyelerini arttırmaları ayrıca hücre içi camp seviyelerini ise azaltırlar. Metabotropik glutamat reseptörleri G proteinleri ile eşleşmeli olan ve göreceli olarak daha yeni glutamat reseptörleridir (mGlu) ve 8 farklı alt tipi tanımlanmıştır. Glutamat için tanımlanmış üç iyonotropik reseptör vardır bunlardan birincisi ampa yani α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit reseptörleri, ikincisi kainat reseptörleridir ve üçüncüsü nmda yani N-metil-D-aspartik asit reseptörleri reseptörleridir. Bu üç tip reseptör de çeşitli alt birimlerden meydana gelmektedir. İyonotropik glutamat reseptör agonistlerinin ya da glutamatın beyin hücrelerinde ve deney hayvanlarda nonkonvulsif ve konvulsif nöbetler oluşturduğu belirtilmektedir. Ayrıca epilepsi hastalarındakine benzer epileptik deney hayvanı modellerinde de aspartatın ve glutamatın yükseldiğı tespit edilmiştir (24). Kindling modeli epilepside elektrofizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonel ölçümlerle grup 1 reseptörlerinin upregüle oldukları tespit edilmiştir (27). Ek olarak kompleks parsiyel nöbet geçiren hastaların hipokampus hücrelerinde mGluR5'inde upregülasyonun olduğu belirtilmiştir (27). Tam tersine, pilokarpınla indüklenmiş status epileptikuslu kronik epileptik hayvanlarda hipokampal grup 2 mGluR'lerinde down regülasyonu belirlenmiştir. Kindling modeli deney hayvanlarının hipokampal kesitlerinde grup 3 mGluR'lerinde bir down regülasyonun meydana geldiğı tespit edilmiştir (27).

Temporal lob bölgeleri, amigdala, özellikle de piriform korteks ve hipokampus nöbete neden olan ya da epileptogenezisi başlatan beyin dokusunun hasarına çok duyarlı olan beyin bölümleridir (28). Hipokampusa merkezi medial septal bölgeden çok fazla bir şekilde kolinerjik innervasyon gelmektedir. Hipokampal bölgelerde muskarinik Ach reseptörlerinin aktive edilmesinin senkronize nöronal boşalım paterni meydana getirdiği tespit edilmiştir. Nikotinik Ach reseptör aktivasyonunun, inhibitör ve eksitatör modülatörleri etkiyebileceği bildirilmektedir (29). Nörokimyasal sonuçlar presinaptik Ach reseptörlerinin aktive edilmesinin glutamat, GABA ve Ach gibi nörotransmitterlerin salınmasını arttırdığını göstermektedir (29). Entorinal korteks, bazal ön beyinden iletilen zengin kolinerjik innervasyonu içermektedir. Klinik ve deneysel sonuçlar entorinal korteksdeki kolinerjik etkinliğin epileptiform boşalımının devamını sağlayabileceğini ve artırabileceğini göstermiştir ayrıca kolinerjik modülasyondaki değişikliklerin epileptik temporal korteksde epilepsi nöbetlerini başlatabilmiştir. Araştırmacıların çoğu tarafınca kolinerjik baskılanmanın sonunda, artmış bir hipokampal nöbet aktivitesi ya da artmış bir nöbet hassasiyeti tespit edilmiştir (30)(31)(32)(33)(34)(35). Epilepsi nöbetlerinin neden ve nasıl meydana geldiği, bu nöbetlerin diğer beyin hücrelerini ne şekilde etkilediği ve epilepsi nöbetlerinin önlenmesinde ya da tedavisinde en etkili tedavinin ne şekilde olacağı gibi birçok cevaplanması gereken sorular vardır. Bu sebeple farmakogenomik, moleküler genetik, hücresel fizyoloji ve görüntüleme teknikleri gibi yöntemlerden yararlanılan araştırmalarda, yeni hedef moleküllerin keşfi ile epilepsi hastalığının tedavisinde yeni metotların oluşması epilepsili bireylerin yaşam kalitelerinin artırılmasını sağlayacaktır.

2.1.3 Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi hastalarında nöbet, çocukluk yıllarında çok sık rastlanılan nörolojik patolojilerindendir. Epilepsi riski hayat boyunca yaklaşık % 1-2 arasında değişmektedir. Çocukların hayatının ilk 16 senesinde yaklaşık % 4-10'u en az bir epilepsi nöbeti geçirmektedir. Epilepsinin hayat boyu insidansı % 3, yıllık prevalansı ise % 0,5-1' dir. Bir senede 100.000 kişi başına yaklaşık olarak 50 yeni epilepsi vakası görülme sıklığı mevcuttur (36). Dünya Sağlık Örgütü, epilepsi hastalığı tanısıyla takip edilen çocukların yaklaşık olarak % 85'inin düşük gelirli

ülkelerde olduğunu söylemektedir (37). Küresel epilepsi yükünün % 85'inden çoğunun, düşük gelirli ve düşük-orta gelirli ülkelerde yer alan nüfusun % 49'unda bulunduğu tespit edilmiştir (38).

2.1.4 Epilepsinin Etiyolojisi

Etiyolojik bakımdan epilepsi hastalığı 3 ana başlık altında toplanabilir.

İdiopatik epilepsi: Epilepsi hastalığının altında yatan herhangi bir beyin lezyonu ve nörolojik hasar yoktur. Epilepsi nöbetlerinde genetik bozukluklar çok sık olmamakla beraber biyokimyasal bozukluklar daha fazla görülmektedir (39).

Semptomatik epilepsi: Epilepsi nöbetlerine sebep olan nörolojik bir bozukluk, biyokimyasal bir sebebi ve beyin hasarı vardır (40).

Lüders ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı sınıflamada “Epilepsi Etiyolojileri” başlığında semptomatik epilepsi türleri şu şekilde özetlenebilir (41)

- 1) Kalıtılan durumlar: Metabolik sendromlar, tuberoskleroz, kanal hastalığı, progresif miyoklonik epilepsiler, kromozom anomalileri, mitokondrial bozukluklar
- 2) Kortikal gelişim kusurları: Hemimegalensefali, fokal kortikal displaziler, lizensefali, şizensefali, hipotalamik hamartoma, heterotopi
- 3) Vasküler: Sturge-Weber sendromu, AV malformasyon, kavernöz anjiyoma
- 4) Tümörler: Glioma, disembrioplastik nöroektodermal tümör (DNET),
- 5) Santral sinir sistemi infeksiyonları: Ensefalitler, apseler menenjit
- 6) İmmün aracılı tablolar: Vaskülit, Rasmussen ensefaliti
- 7) Hipoksik iskemik: Periventriküler lökomalazi, venöz sinüs trombozu, diffuz/fokal hipoksi,
- 8) Kafa travması: Hemorajiyle beraber, kapalı kafa travması, penetran travma

2010 yılı ILAE “Elektroklirik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler” tablosunda daha önceleri semptomatik olarak tanımlanan epilepsiler ise iki başlıkta

toplanabilmektedir. Bunlar yapısal-metabolik sebeplere bağı olan epilepsiler ve karakteristik özellikleri olanlar olarak sınıflandırılmıştır.

1) Yapısal-metabolik sebeplere bağı olan epilepsiler

- a) Nörokütanöz sendromlar (tuberoskleroz, Sturge-Weber-Dimitri sendromu ...)
- b) Kortikal gelişim anormallikleri (heterotopi, fokal kortikal displazi ...)
- c) Perinatal hipoksik hasarlar
- d) Vasküler
- e) İnfeksiyon
- f) Tümör
- g) Travma

2) Karakteristik özelliklere sahip tablolar

- a) Hemikonvülziyon-hemiplejilepilepsi kompleksi
- b) Rasmussen sendromu
- c) Hipokampal sklerozlu mezial temporal lop epilepsileri

Kriptojenik epilepsi: İdiopatik epilepsinin spesifik özelliklerine benzerliğinden dolayı semptomatik olduğu bilinmesine karşın yapılan tanısal metotlarda altta yatan sebep belirtilemediği için etiyolojik bir sonuca ulaşamayan noktalarda kullanılır (39).

2.1.5 Epilepsinin Sınıflandırılması

ILAE'nin uzun seneler boyunca devam eden çalışmaları neticesinde oluşturulan 1981 yılında Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması, 1989 yılında Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması, 2010 yılında Nöbetlerin sınıflandırılması ve 2017 yılında Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması dünyada kabul görmüş ve standart haline gelmiştir (Tablo 2.1) (Tablo 2.2) (Tablo 2.3) (Tablo 2.4). Epilepsi sınıflara ayrılırken; başlangıç yaşı, hastalık nedeni, nöbete

eşlik eden özellikler, nöbet tipi, nöbeti uyaran etkenler, etiyolojisi, uygulanan tedavi biçimi, lokalizasyonu gibi özellikler değerlendirilerek sınıflandırma yapılmıştır.

Tablo 2.1. Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflandırması (ILAE 1981)

EPİLEPTİK NÖBETLER		
Parsiyel (fokal) nöbetler	Yaygın nöbetler (konvülsif veya konvülsif olmayan)	Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler
Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybolmaksızın) 1. Motor semptomlu (hareketlerle ilgili sonuçlar vardır) 2. Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu 3. Otonomik semptomlu 4. Psikişik semptomlu	1. Absans nöbetleri (darma nöbetleri) o Tipik Absans nöbetleri o Atipik absans 2. Miyoklonik nöbetler 3. Klonik nöbetler 4. Tonik nöbetler 5. Tonik-klonik nöbetler 6. Atonik nöbetler (astatik) (aniden oluşan düşme nöbetleri)	Yeterli bilgi olmayışı sebebiyle kategorilere dâhil edilemeyen nöbetlerdir. Ritmik göz hareketleri, çiğneme gibi bazı yenidoğan dönemi nöbetleri bunlardır. 1. Parsiyel: kısmi, bütünü bir bölümü 2. Somato: vücut; sensoryel = duyuyla ilişkili 3. Otonomik: istemsiz hareketlerle ilişkili örneğin terleme, kalp hızı gibi 4. Psikişik: hem beyni hem de aklı etkileyen 5. Otomatizm; bireyin kontrolü altında olmayan yarı amaçlı hareketler. Örneğin yutkunma, yalanma, hareketleri, sarhoş gibi yürüme ve elbiseleri çekiştirme şeklindeki hareketler. 6. Sekonder jeneralize: sınırlı bir alandan başlayıp yaygın hale gelen (genelde tonik-klonik nöbet meydana gelir.)
Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğuyla olanlar) 1. Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu o Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu o Otomatizmlerle giden 2. Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması o Sadece bilinç bozukluğu ile giden o Otomatizmlerle giden		
Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler 1. Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi 2. Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve sonrasında jeneralize nöbete dönüşmesi		

Tablo 2.2. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflandırılması (ILAE 1989)

Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflandırılması (ILAE 1989)	
1.	Lokalizasyon ilişkili (lokal, fokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar İdiopatik epilepsi: Belli bir sebebi olmamakla beraber, genetik bir altyapısı olabilir. -Çocukluk döneminin sentrotemporal dikenli iyi huylu epilepsisi -Çocukluk döneminin oksipital paroksizmlili epilepsisi -Primer okuma epilepsisi Semptomatik epilepsi: Doğumda beyin hasarı, travma, beyin tümörü, inme ve beyin enfeksiyonu olarak nöbetin sebebi bilinmektedir. -Özgül başlatılma tarzı olan nöbetler ile niteli sendromlar -Kronik progresif epilepsi -Lob epilepsileri (frontal, temporal, parietal, oksipital lob epilepsileri) Kriptojenik epilepsi: Herhangi bir sebebe bağlı olduğuna inanılan fakat hastalık sebebinin belirlenemediği durumlardır.
2.	Jeneralize ya da fokal oldukları belirlenemeyen epilepsiler ya da sendromlar Fokal ve jeneralize nöbetlerin beraber görüldüğü epilepsiler -Yenidoğan konvülsiyonları -Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi -Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) -Yavaş dalga uykusu esnasında devamlı diken ve dalgalı epilepsi -Sebebi belirlenemeyen diğer epilepsiler Tam olarak fokal veya jeneralize konvülsiyon olmayanlar
3.	Özel Sendromlar Duruma bağlı nöbetler -İzole nöbet veya izole status epileptikus -Febril konvülsiyonlar -Akut metabolik veya toksik nedenlere (eklampsi, alkol, nonketotik hiperglisinemi, ilaçlar) bağlı nöbetler

Tablo 2.3. Nöbetlerin sınıflandırılması (ILAE 2010)

	Tonik- klonik	Absans •Tipik •Atipik •Özel belirtisi olan absans •Myoklini k absans •Göz kapağı myoklonisi	Miyoklinik •Miyoklinik •Miyoklinik atonik •Miyoklinik tonik	Klonik	Tonik	Atonik
JENERALİZE NÖBETLER						
FOKAL NÖBETLER						
BİLİNMEYEN	Epileptik spazm					

Tablo 2.4. Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması (ILAE 2017)

Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler	
Motor Tonik-Klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik-tonik-klonik Miyoklonik-atonik Atonik Epileptik spazmlar	Non-motor (Absans) Tipik Atipik Miyoklonik Göz kapağı miyoklonisi
Fokal Başlangıçlı Nöbetler	
Motor Başlangıçlı Bilinç açık Bozulmuş farkındalık Bilinmeyen farkındalık	Non-motor Başlangıçlı Bilinç Açık Bozulmuş farkındalık Bilinmeyen farkındalık
Otomatizma Atonik Klonik Epileptik spazm Hiperkinetik Miyoklonik Tonik	Otonom Davranış bozukluğu Kognitif Emosyonel Duyusal
Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik	Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik
Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler	
Motor Tonik-klonik Epileptik spazm	Non-motor Davranış bozukluğu
Sınıflandırılmayan Nöbetler	

2.1.6 Deneysel Epilepsi Modelleri

Epileptik hastalıklar, çoğunlukla ilaçlara dirençli olan nöbetlerle kendini göstermektedir. Bu durum ise, epilepsinin temelinde olan patofizyolojiyi anlayabilmek ve daha doğru bir tedavi biçimini ortaya koyabilmek amacıyla fazlaca deneysel araştırmalara ve modellere gereksinim vardır. Bu hedefi yakalayabilmek amacıyla insanlarla yapılacak araştırmalar önemlidir ancak hem pratik hem de etik kısıtlamalar sebebiyle çok da mümkün olmamaktadır. Bu nedenle çok fazla deney hayvanları modellerinin ilerlemesi epilepsi araştırmalarına katkı sağlaması beklenen bir sonuçtur. Tüm hayvan modellerindeki ortak endişe, modellerin

insandaki epilepsi ile benzerliğindeki güvenilirliğidir. Bu nedenle pek çok soru akıllara gelmektedir. “Bu modellerdeki ile insan epileptik bozuklukları arasında anatomik ve elektrofizyolojik benzerlikler ne kadar gerçek veya ne kadar gerçek dışıdır? Hayvan çalışmalarındaki veriler insanlara uygulanabilir mi? En önemlisi ise, klinik araştırmalarda elde edilemeyecek hangi bilgiler hayvan model araştırmalarında elde edilebilir?” Hayvan modellerinin oluşturulmasında unutulmaması gereken, epilepsinin tek bir hastalık ve homojen bir karakterde olmayışıdır. Epilepsilerin genel niteliği aniden gelişen epileptik nöbetler olmasına karşı, epilepsi nöbetlerini meydana getiren yollar birbirinden çok farklıdır. Epilepsi nöbetleri duyu, motor veya otonomik olabilir ve çok fazla normal olmayan nöronal deşarjlardan kaynak alabilir. Epilepsi beyin dokusundaki pek çok yapı düzeylerini ve etkinliği barındırır. Bunlar moleküllerden nöronal ağlara farklılık gösterirler. Bu sebeple pek çok epilepsi modeline gereksinim vardır (42). Epilepsi hastalığı için en doğru model aşağıda belirtilen nitelikleri içerisinde barındırmalıdır (43);

1. Nöbetler, kendiliğinden tekrarlayan nöbetler şeklinde olmalıdır.
2. EEG örnekleri epilepsi türleri ile benzemelidir.
3. Nöbetler, insanlardaki nöbetlere benzemelidir.
4. Nöbetlerin sıklığı, ilaçların kronik ve akut etkilerini belirlemek için uygun olmalıdır.

Ancak bütün bu özelliklere sahip bir tek model yoktur.

Bazı bilim insanları nöbetlerin sınıflandırılmasında kişilerdeki nöbetlere göre değil, epilepsi modelinin oluşmasına göre sınıflandırma yapmaktadır. Deneysel epilepsi modelleri buna göre üç gruba ayrılırlar:

1. Kimyasal konvülsanlar veya elektriksel uyarılmalarla meydana getirilen deneysel nöbetler
2. İdopatik epilepsiler
3. Refleks epilepsiler

Genelde epilepsi nöbetleri üç gruba ayrılır:

1. Kompleks parsiyel nöbetler ve basit parsiyel nöbetler olarak iki alt gruba ayrılan parsiyel nöbetler

2. Tonik, klonik, tonik-klonik (grand mal), absans (petit mal) nöbetler ve status epileptikus olarak alt gruplara ayrılan generalize nöbetler

3. Sınıflandırılmamış nöbetler

Deneyssel epilepsi araştırmalarında, deney hayvanı modelleri bu sınıflandırmaya göre gelişim gösterir. Bir makalede elektriksel ve kimyasal meydana getirilmiş epilepsi modellerinde farkların var olduğu tespit edilmiştir (43). Birtakım kimyasal maddeler çok farklı epilepsi modellerine sebep olabilir. Mesela; kristalize penisilinin uygulanma biçimine göre generalize miyoklonik, basit parsiyel, generalize absans ve generalize tonik-klonik epilepsisi meydana getirilebilir. Ayrıca pek çok deneyssel epilepsi hayvan modeli var olmasına karşın, hayvan modellerinden türeyen antiepileptik ilaçların, klinikte etkileri tespit edilemeyebilir. Bu nedenle bir modeli analiz edebilmek amacıyla davranış skorlaması ve EEG'den de faydalanılmalıdır.

Tablo 2.5. Deneyssel Epilepsi Hayvan Modelleri

Nöbet Tipi	Etken	Model
Basit Parsiyel, Akut		Penisilin Pikrotoksin Bikukulin Striknin
Basit Parsiyel, Kronik	1.Kortikal implante edilen metaller	Aliminyum Hidroksit Kobalt Çinko Demir Manganez
	2.Kriyojenik hasar	
Kompleks Parsiyel		Tetanos toksini Tutuşma Kainik asit
Generalize absans		Talamik uyarılma Sistemik penisilin İntraventriküler opiatlar Bilateral kortikal odaklar
Status Epileptikus		Kobalt-homosistin Tekrarlayan uyarılar Lityum-pilokarpin

Generalize Tonik-Klonik	1. Genetik	Fotosensitif babunlar Moğolistan gerbilleri Odyojenik nöbetli fareler Genetik epilepsi eğilimli sıçan Epilepsili fareler
	2. Maksimal elektroşok	
	3. Kimyasal konvülsanlar	Pentilentetrazol Pikrotoksin Sistemik penisilin Metiyonin sulfoksimid Bemegride Bikukulin
	4. Metabolik bozukluklar	Hipoglisemi Hipoksi Hiperkarbi Hiperbarik oksijen Yüksek sıcaklık İlaç yoksunluğu

2.1.6.1 Basit Parsiyel Akut Modeller

2.1.6.1.1 Penisilin Modeli

Kimyasal konvülsanlar, pratik şekilde nöbetleri meydana getirmek için kullanılmaktadır. Yaygın kullanımlı bir antibiyotik olan penisilin beyin cerrahisi esnasında enfeksiyonları engellemek amacıyla kullanıldığında bulunmuştur. İlk defa Walker tarafından penisilin modeli tanımlanmıştır (44).

2.1.6.1.2 Pikrotoksin, Bikukulin ve Striknin Modelleri

İlk kez Curtis tarafından bikukulin modeli tanımlanmıştır (45). Bikukulin GABA molekülünün blokürüdür. Bir nörotransmitter salınım antagonisti olan bikukulinin kortikal ya da sistematik uygulanması deney hayvanlarında akut lokal epileptik nöbetlerin meydana gelmesini sağlar (46). GABA molekülünün antagonisti olan pikrotoksin, bikukulin, strikнин ve GABA_A'yı bloklayarak epileptiform etkinliğe yol açarlar.

2.1.6.2 Basit Parsiyel Kronik Modeller

2.1.6.2.1 Alüminyum Hidroksit Modeli

Alüminyum ve epileptik nöbetlerle ilişkili raporlar Kopeloff ve arkadaşları tarafından 1942 senesinde yayınlanmıştır (47). Çalışmalarında alüminyum kremi hayvanların serebral korteksine sürdüklerinde konvülsif nöbetlerin başladığını tespit etmişlerdir.

2.1.6.2.2 Kobalt Modeli

Kobalt modeli Bonvallet tarafınca uygulanmıştır (48). Kobaltın yüksek dozlarda kullanımı kronik status epileptikus modelini meydana getirir (49). 25 mg/kg kobalt dozunun deney hayvanlarında motor korteksi üzerine yerleştirilmesi status epileptikuslu hastalarda meydana gelen etkilere benzer biçimde cevapların oluşmasına neden olur (50).

2.1.6.2.3 Çinko Modeli

İntraventriküler çinko uygulamasıyla basit parsiyel akut modeli şekillenir ve nöbetler oluşturulur (43). Yüksek dozlarda çinko (Zn^{+2}) (>100 mM) epilepsi nöbeti boyunca nöronal ölümlere yol açar (51). İntraserebral çinko sülfat ($ZnSO_4$) enjeksiyonuyla meydana getirilen nöbetlerin kronik epilepsiye yol açtığı kaydedilmiştir. Deney hayvanlarında 600 pg/kg $ZnSO_4$ intraserebral enjeksiyonunun tipik klonik epilepsi nöbetlerine yol açtığı tespit edilmiştir (52).

2.1.6.2.4 Demir, Bakır ve Manganez Modelleri

Demirle oluşturulmuş bu model epilepsinin farmakolojisinin yanında mekanizma araştırmalarında da kullanılmaktadır (53). Bu model hayvan beyinde demirden kaynaklanan fokal epileptiform etkinlik üzerine antiepileptik ilaçların etkilerini araştırmakta kullanılmaktadır (54).

2.1.6.2.5 Kriyojenik Epilepsi Modeli

Kriyojenik epilepsinin EEG olarak biyokimyasal, davranışsal ve patolojik değişiklikleri belirlenmiştir (55).

2.1.6.3 Kompleks Parsiyel Modeller

2.1.6.3.1 Tetanos Toksini Modeli

Tetanos toksininin sıçan hipokampusuna enjeksiyonuyla beraber tekrarlayan bir kronik parsiyel nöbet oluşturabilmektedir. Tetanos toksini çok uzun yıllardır (56) epilepsi hastalığına yol açtığı bilinmesine karşın ilk kez 1962 senesinde köpeklerin serebral korteksine uygulandığı sırada kronik epileptiform etkinliğe yol açtığı tespit edilmiştir (57).

2.1.6.3.2 Kainik Asit Modeli

1970 senesinde Shinozaki ve Konishi glutamat molekülünün potansiyel analogu olan kainik asidin (55), rat kortikal nöronlarında güçlü eksitator etkisini tespit etmişlerdir (58). Kainik asit ile oluşturulan ilerleyici limbik nöbetler bireyin temporal lobe epilepsisiyle birbirine benzemektedir (58). Kainik asit modeli akut veya kronik epilepsi meydana getirmek için 4 mg/kg-15 mg/kg arasında kainik asit enjeksiyonu yapılmasıyla oluşturulur (52).

2.1.6.3.3 Tutuşma (Kindling) Modeli

Tutuşma beyin dokusunun çeşitli yerlerinde tekrar eden şokların bir neticesi olarak beyindeki elektriksel uyarılabilirliğin artması durumudur. Sevillano ve Delgado 1961 senesinde yaptıkları çalışmada kedi hipokampusundaki tekrarlayan elektriksel uyarıların nöbet etkinliğine neden olduğunu tespit etmişlerdir (59).

2.1.6.4 Generalize-Absens Nöbet Modelleri

2.1.6.4.1 Talamik Uyarılma Modeli

Talamik retiküler formasyon terimi korteksin büyük bir kısmını içerir. İntralaminar ve orta talamusun uyarılması EEG diken dalgaları ve absans oluşmasına neden olur.

2.1.6.4.2 Sistemik Penisilin Modeli

Penisilin G'nin kedilere 300.000 ünite/kg dozunun intramüsküler enjeksiyonu, kesintili tekrarlayan atak etkinliğinin oluşmasıyla, miyoklonusla, hareketsizlikle, yüz-ağız seğirmesiyle ve generalize tonik-klonik nöbetlerle son bulur (60).

2.1.6.4.3 Bilateral Kortikal Odak Modeli

Bilateral kortikal odaklarca oluşturulan petit mal modelleri, absans epilepsinin çok sık rastlanan kortikal fonksiyon bozukluklarının bir sonucudur.

2.1.6.4.4 İntraventriküler Opiat Modelleri

İntraventriküler opiatlardan sonra davranışsal-EEG paterni epilepsinin kompleks parsiyel ya da absans modellerinden biri olarak nitelendirilebilir.

2.1.6.5 Status Epileptikus Modelleri

2.1.6.5.1 Kobalt-Homosistein Modeli

Status epileptikusa yol açan bir diğer ilaç birleşimi sistemik homosisteinle fokal kobalttır. Homosistein maddesi güçlü tonik-klonik nöbetler oluşturabilmektedir. Ayrıca bu model çok kez tekrarlayan nöbetler için odak avantajına sahiptir (43).

2.1.6.5.2 Lityum-Pilokarpin Modeli

Status epileptikus araştırmalarında biri lityum-pilokarpin modeli de oldukça yaygındır. Lityum deney hayvanlarında prokonvülsan etkiye yol açmamasına karşın, lityum uygulandıktan sonra pilokarpin ya da diğer kolinerjik agonistlerin subkonvülsan dozlarının kullanılması limbik nöbetleri başlatabilmektedir. Nöbetler tekrarlanabilir ve yaygındır. Konvülziyonlar uzun saatler durmadan devam eder ve sonunda ölüm meydana gelir (61).

2.1.6.5.3 Tekrarlayan Uyaran Modeli

Sıçanlarda elektrik uyarılarıyla status epileptikus meydana gelebileceği bildirilmiştir.

2.1.6.6 Generalize Tonik-Klonik Nöbet Modelleri

2.1.6.6.1 Fotosensitif Babun Modeli

Senegal Papio papio babunları ışığa karşı hassas epileptik nöbetler için kalıtsal bir yönelim göstermektedirler.

2.1.6.6.2 Odyojenik Nöbet Modeli

İlk defa Smith tarafından duyurulan farelerin sese duyarlı oldukları odyojenik nöbet modeli uzun süredir bilinmekteydi (62).

2.1.6.6.3 Genetik Epilepsi Eğilimli Sıçan Modeli

Genetik epilepsi yönelimli olan deney hayvanı modeli çok yaygın olan genetik epilepsi modellerindendir.

2.1.6.6.4 Maksimal Elektroşok Modeli (MES)

1946 senesinde MES modeli Toman ve ark. tarafından geliştirilmiştir (63). MES testi, tonik-klonik (grand mal) tipte generalize nöbetlere karşı etkili olan ilaçların klinik öncesi testinde uygulanan oldukça başarılı modellerdendir (64)(65).

2.1.6.6.5 Pentilentetrazol Modeli

PTZ (pentilentetrazol), AEİ geliştirmek ve beyin uyarılabilirliği için çok yaygın olan bir metottur (66). PTZ'yle uyarılan konvulsif nöbetler hem epilepsi nöbet hassasiyetini ölçmede hem de yeni AEİ'lerin belirlenmesinde etkili olan bir modeldir. Meydana gelen bu modeller epilepsi nöbetleriyle oluşan uzun süreli davranış bozukluğu, anormal nöronal ve sinaptik bağlantılar gibi nöbetlerin temel sebebini tespit etmek için kullanılır (67). Veriliş şekline ve dozuna göre farklı epilepsi modeli meydana gelmesine yol açar. Düşük dozlarda uzun süreli kullanılan PTZ absansa benzer non-konvulsif nöbet oluşması için kullanılırken (68), yüksek

dozda akut bir şekilde uygulanan PTZ sıçanlarda veya farelerde tonik-klonik konvülsiyonlara yol açar (68).

2.2 Ketojenik Diyet

Vücuttaki açlık durumunu taklit amacıyla; günlük alınan kalori kaynağının karbonhidratlar yerine ağırlıklı olarak yağlardan sağlanarak; yağ metabolizması ile beraber keton cisimciği üretimin sağlandığı; düşük karbonhidratlı ve yüksek yağlı olan beslenme biçimine ketojenik diyet denir.

Ketojenik diyet obezite ve tip II diyabet gibi semptomların kontrolünde etkili olabileceği gibi epilepsi (69), alzheimer (69), şizofreni, parkinson (70), inme, multiple skleroz (71) gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavilerinde de etkili olabilmektedir (72).

Epilepsi hastalarında nöbetlerin kontrolünü sağlayabilmek için açlık tedavisi, 5. Yüzyılda ilk olarak Hipokrat tarafından öne atılmıştır. Modern ilk literatür ise Marie ve Guelpa tarafından 1911 senesinde 20 çocuk ve yetişkin epilepsi hastaları üzerinde açlık uygulaması metoduyla tedavi üzerine yaklaşmak mevcuttur (73). Günümüzdeki ketojenik diyetin temeli 1921 senesinde Mayo Klinik tarafınca yayınlanmıştır. Düşük karbonhidrat, yüksek yağ ve yeterli miktarda protein içeren diyet sağlanarak epilepsi hastalarındaki nöbet kontrolünde olumlu etkiler sağlayabileceği tespit edilmiştir (74). 1940'lı yıllarda ketojenik diyet yeni AEİ'lerin geliştirilmesiyle popülerliğini kaybetmiştir. Ancak son zamanlarda yeni antiepileptik tedavilere rağmen nöbetlerin kontrolünün sağlanamadığı epilepsi hastalarında ketojenik diyet yeniden önem kazanmıştır (74).

Tedavi seçenekleri dirençli epilepsi hastalarında oldukça sınırlıdır. Beyin cerrahisi bazı hastalarda alternatif bir tedavidir. Başarılı ketojenik diyet uygulaması diğer hastalar için bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) 2002 yılından itibaren yetişkin bireylerde ve çocuklarda epilepsi hastalığı tanısı ve yöntemiyle ilişkili kılavuzlar yayımlamaktadır. Bu kılavuzlar epilepsi ilacına dirençli olan epilepsi hastası çocukların tedavisinde ketojenik beslenmenin süreçte önemli başarılar sağlayabileceğini göstermektedir. Epilepsi hastalarında ketojenik diyet özellikle de nöbetler ya da daha çok antiepileptik ilaçlarla kontrol edilemeyen veya ilaçların yan

etkilerinin dayanılmaz boyutlarda olduğu çocuk hastalarda bir başka alternatifin kalmadığı durumlarda uygulanabilmektedir (75). Ketojenik diyet uygulaması başta John Hopkins Enstitüsü olmak üzere bütün dünyada antiepileptik ilaçların başarılı olmaması ve oldukça şiddetli olan boyutlardaki yan etkileri sebebiyle son zamanlarda önem kazanmıştır. Ketojenik diyetle karbonhidratlar sınırlandırılır, bu durum ise vücudun enerji gereksinimini karşılamak için yağların kullanılmasına neden olur. Vücudun enerji için yağları kullanması normalden çok keton cisimciğinin oluşmasına neden olur. Açığa çıkan ketonların beyin dokusuna yaptığı bir mekanizmayla nöbetlerin azalmasına yardımcı olduğuna inanılmaktadır (76).

Ketojenik diyetin bilişsel koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir araştırmada; sırasıyla öge ve uzamsal bellekteki bozukluğu meydana çıkarmak için, nispeten daha düşük stresli iki davranışsal değerlendirme metodu, yeni nesne tanıma (NOR) görevi ve yeni yerleştirme tanıma (NPR) görevi kullanılmış bunun neticesinde ketojenik diyetin PTZ'ye bağlı nöbetlerde öge ve uzamsal bellekteki bozukluğu hafiflettiği belirlenmiştir (77).

Yine bir başka çalışmada ketojenik diyetin, PTZ ile uyarılmış sıçanlarda birçok elektrografik ve davranışsal nöbet modeline eşikleri yükseltmenin yanında, PTZ modelinde ilerlemeyi geciktiren ve nöbet şiddetini yavaşlatan antiepileptik niteliklere sahip olduğunu göstermektedir (78). Yapılan diğer bir çalışmada ketojenik diyet uygulanan sıçanların stres etkenine tepkisi daha uzun sürmüştür. Ketojenik diyetle maruz bırakılma, tahminen bu davranışların modülasyonunda yer alan sinir sistemlerinde bazı farklılıkların bir neticesi olarak, sıçanlarda hipernosiseptif bir durumla beraber daha yüksek lokomotor aktiviteye sebep olabileceği düşünülmektedir (79). Sıçanlarda ketojenik diyet uygulamasının antidepresan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sıçanlar hareketsiz olarak daha az zaman geçirdiler, bu durum antidepresan tedavisi gören sıçanlar gibi ketojenik diyet uygulanan sıçanların “davranışsal çaresizlik” durumunu gösterme ihtimalinin daha düşük olduğunu göstermiştir (80).

Yapılan çalışmalar keton cisimciklerinin oksidatif stresi büyük oranda azaltabileceğini ayrıca yağ asidi kaynaklı mitokondriyal ayrışmanın da buna benzer birtakım koruyucu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir (81). Keton cisimleri, merkezi nöron sisteminde ATP'ye duyarlı olan potasyum kanallarının kendi kendine çalışmasını hafifletebilir ve yine bir sıçan modelinde glikolizin

farmakolojik inhibisyonunun epileptogenez durumunu geciktirdiği gösterilmektedir (81).

2.2.1 Etki Mekanizması

Ketojenik diyetin etki mekanizmalarıyla alakalı birçok teoriler öne sürülmektedir. Antikonvülzan etkisinin tam net olmakla beraber ketojenik diyetin glikolizisten yağ asidi oksidasyonuna bir geçişi sağlamakta, yağ asitleri ve keton cisimcikleri hem beyinde hem de kanda artış göstermektedir. Ketojenik diyet karaciğerde yağ metabolizmasına neden olarak betahidroksibutirat (BHB), asetoasetat ve aseton olmak üzere bu 3 keton cisimciği oluşmasına neden olur. Oluşan bu keton cisimcikleri kan-beyin bariyerini geçerek beynin ana enerji kaynağının oluşmasına neden olur. Ketosiz esnasında beynin majör uyarıcı nörotransmitterlerinden olan GABA'nın azalması ile nöronal inhibisyona neden olur (74). Ketojenik diyetin neden olduğu keton cisimcikleri veya PUFA'lar (uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri) yolu ile ATP molekülünün üretimini artırmakta, serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesini azaltmaktadır. Bu durumun her ikisi birlikte mitokondrial bütünlüğü korur ve nöroprotektif etkilere sahip olduğuna dair görüşler son zamanlarda gün geçtikçe artmaktadır (82).

Ketojenik diyet epileptogenezisile ilgili olan mitokondrial disfonksiyonun da iyileşmesini sağlar (83). Ketojenik diyetin antikonvülzan etkisinin rapamisin yolu inhibisyonu yoluyla da yaparak oluştuğu öne sürülmektedir (84). Önemli bir nokta da BHB (beta-hidroksibutirat) hem epigenetik (örneğin histon deasetilazların inhibisyonu) hem de anti-inflamatuvar (örneğin hidroksikarboksilik asit reseptörlerinin periferik modülasyonu ve NOD gibi reseptör protein 3 ya da NLRP3 inflamazom inhibisyonu) etkinliğini meydana getirir. BHB'nin sonucu olan iki etkisi doğrudan epileptogenez ve/veya iktogenezisile alakalıdır ve kanıtlar nöroinflamasyonun azalmasının nöbet etkinliğini engelleyebileceğini göstermektedir (85). ATP'ye duyarlı potasyum kanalları, panneksin kanalları, veziküler glutamat taşıyıcısı ve adenosin reseptörleri halen ketojenik diyet ve diğer metabolik tedavilerin etki mekanizmalarıyla ilişkili olarak araştırılan konulardandır (86).

2.2.2 Tipleri

Bütün ketojenik diyet tipleri temel olarak karbonhidrat oranını azaltmayı ve yağ oranını arttırmayı hedefler. Ketojenik diyet türleri; klasik ketojenik diyet, modifiye Atkins diyeti (MAD), düşük glisemik indeks (low glycemic index, LGI) diyeti orta zincirli trigliserit (medium-chain triglyceride, MCT) diyetidir. Ketojenik diyet türleri arasındaki farklar Tablo 2.6’da gösterilmiştir (87).

Tablo 2.6. Ketojenik Diyet Türleri

	Diyet Türü	Yağ (%)	Karbonhidrat (%)	Protein (%)
Ketojenik Diyet Oranı	4:1	90	2-4	6-8
	3:1	85-90	2-5	8-12
	2:1	80-85	5-10	10-15
	MAD* (1:1)	60-65	5-10	25-35
	LGI** diyeti (1:1)	60-70	20-30	10-20
	MCT*** diyeti (1:1)	60-70	20-30	10

*MAD: Modifiye Atkins Diyeti

**LGI: Low Glycemic Index, Düşük Glisemik İndeks

***MCT: Medium-chain Triglyceride, Orta Zincirli Trigliserit

2.2.2.1 Klasik Ketojenik Diyetin Protokolü

Klasik ketojenik diyet; epilepsi hastalarında 2 veya daha fazla AEİ’ a olumlu tepki göstermeyen tedavilerde uygulanan yüksek yağ, yeterli protein ve düşük karbonhidrat içeren diyet şeklidir.

2.2.2.2 Ketojenik Diyet Alternatifleri

İlaça dirençli epilepsinin tedavisinde klasik ketojenik diyet geçmişten bugüne kadar uzun yıllardır tek diyetel seçenek olacak biçimde uygulanmıştır (88). Damak tadına çok uygun olmayan ketojenik diyet zor bir diyet tedavisidir (89). Ketojenik diyetin katı kurallara sahip olması, gerekli olan yaşam tarzı değişimlerini günlük hayata geçirme noktasındaki zorlukları, yüksek oranda yağlı beslenmenin zorlukları daha kolay uygulanabilen alternatif diyetler geliştirilmesine ve

uygulanmasına sebep olmuştur (90) (88). Modifiye Atkins, LGIT ve MCT diyet çeşitleri alternatif ketojenik diyet seçeneklerinin birer örnekleri olarak karşımıza çıkmaktadır (90) (91) (92).

2.2.2.3 Orta Zincirli Yağ Asidi (MCT) Diyeti

1971 yılında Huttenlocher tarafınca MCT yani orta zincirli yağ asidi diyeti katı kısıtlılıklara sahip olan klasik ketojenik diyetle bir seçenek olarak uygulanmaya başlanmıştır (93). Orta zincirli yağ asitlerinin (C6-C12) uzun zincirli yağ asitlerine göre daha ketojenik olduğu ayrıca enerji birimi başına çok fazla keton üretilmesine neden olduğu diyetinin temel çıkış kaynağıdır (89) (93). MCT diyetinin merkezi yağın protein ve karbonhidrata oranından ziyade enerjinin MCT'den oluşan oranıdır (93).

Klasik ketojenik diyetle kıyaslandığında MCT diyetinde çok daha fazla protein ve karbonhidrata izin verilmesi, besin çeşitliliğinin daha fazla olması tüketilen yiyeceklerin lezzetinin artmasını beraberinde getirmektedir (89) (93). Aynı zamanda tüketilen besin çeşidinin artmasıyla beraber çocukların gelişiminin daha iyi olduğu besin desteklerinden mikrobeyin desteklerine daha az başvurulduğu bildirilmiştir (93) (94).

Besinlerin tartılıp ölçülmesi ve zaman problemi MCT diyetinin dezavantajlarının bazılarıdır. Bu dezavantajlar MCT diyetine uyumsal problemleri beraberinde getirebilmektedir (89). Fakat MCT diyeti yapıldığında klasik ketojenik diyetle göre hipoglisemi, böbrek taşı, konstipasyon, ketoasidoz, büyüme geriliği ve düşük kemik yoğunluğu insidansının çok daha az olduğu tespit edilmiştir (93) (94). Aynı zamanda klasik ketojenik diyetle kıyasla MCT diyetinin kan lipid düzeylerinin daha az oranda etkilediği bildirilmiştir (95).

2.2.2.4 Modifiye Atkins Diyeti

Ketojenik diyetin bir başka alternatifi ise Modifiye Atkins diyetidir (96). 2000'li yılların başında Modifiye Atkins diyeti Amerika Birleşik Devletlerinin John Hopkins hastanesinde çok daha az kısıtlayıcı bir yaklaşım ile ketojenik diyetin ketoz durumu ve epilepsi nöbeti üzerindeki etkilerini taklit etmek amacıyla ortaya atılmıştır (97) (94). Ketojenik diyetle kıyaslandığında dengeli bir beslenme biçimi

olduğu ileri sürülmektedir (98). Diyetinin kaynağı Dr. Robert Coleman Atkins tarafınca 1970’lerde obeziteyle mücadele için yaygın kullanıma sahip Atkins diyetidir (97) (98). Modifiye Atkins diyetine açlık olmadan ayakta başlanmakta ancak enerji, protein ve sıvı kısıtlanmamaktadır. Karbonhidratlar yetişkinlerde 20 g/güne, çocuklarda 10 g/güne sınırlandırılmaktadır. Yağlar ketosizi devam ettirmek için güçlü bir şekilde desteklenmektedir (96). Ketojenik oran 1:1’dir. Modifiye Atkins diyetinin oranı düşük olmasına rağmen ketosizin indüklenmesini sağladığı belirtilmiştir (97).

2.2.2.5 Düşük Glisemik İndeks (LGIT) Diyeti

Amerika Birleşik Devletleri’nde Dr. Elizabeth Thiele ve Heidi Pfeifer tarafından dirençli epilepside LGIT diyeti 2005 yılında geliştirilmiştir (91). Dr Elizabeth ve Heidi Pfeifer tarafından 2009 yılında gerçekleştirilen retrospektif incelemede LGIT diyeti uygulayanların birinci ayda % 42, üçüncü ayda % 50, altıncı ayda % 54, dokuzuncu ayda % 64 ve on ikinci ayda % 66’sının nöbetlerinin % 50’den daha çok oranda azalttığı tespit edilmiştir (99).

Saf glukoz tüketimi neticesine bağlı belli bir besinin tüketiminin ardı sıra kan glikoz seviyesinin hangi hızla yükseldiğine dair ölçüt glisemik indeks olarak tanımlanabilir. LGIT diyetinde glisemik indeksi elli beşin altında olan (tam tahıllar ve tam meyve, sebze) karbonhidrat kaynaklarına yer verilmekte ve diyetle açlık olmadan başlanmaktadır (92). Çeşitli besinlerin glisemik indeks değerleri aşağıda sıralanmıştır:

Düşük Glisemik İndeks (55 ve altı)

- Tam tahıllı ekmekler
- Sebze ve meyvelerin çoğu (karpuz ve patates hariç)
- Kurubaklagiller
- Makarna
- Peynir türleri
- Sert kabuklu meyveler
- Fruktoz
- Süt ve yoğurt

Orta Glisemik İndeks (56-69)

- Basmati pirinci
- Tam tahıllı ürünler
- Beyaz şeker (sakaroz)
- Tatlı patates
- Yüksek glisemik indeks (70 ve üzeri)
- Pişmiş patates
- Mısır gevrekleri
- Karpuz
- Kruvasan
- Beyaz pirinç
- Beyaz ekmek
- Glikoz

Düşük glisemik indeks diyetinde enerjinin % 60-70'i yağlardan, %20-30'u proteinlerden ve toplam karbonhidrat da aşamalı bir biçimde 40-50 g/gün'e (enerjinin %10'una) kadar azaltılmaktadır (98). Karbonhidratın kalitesinin ve türünün değişmesi kan glukoz düzeylerinin düşmesini sağlayabilmekte ve az miktarda da olsa keton seviyelerini artırabilmektedir, ancak bu durum idrarda tespit edilememektedir (96) (98). Kandaki glukoz seviyesindeki olumlu etkilerin nöbetlerin nüksetmemesi açısından avantaj olduğu belirtilmiştir (88).

2.3 Egzersiz

Fiziksel aktivite vücudun enerji yakarak iskelet sistemimizdeki kasların kasılmasıyla meydana gelen herhangi bir bedensel hareket olarak nitelendirilebilir. Egzersiz ise fiziksel uygunluğun bir ve birden fazla bileşeninin iyileştirilmesi ve korunmasının amaçlandığı planlanmış ve düzenlenmiş tekrarlayan fiziksel aktiviteler olarak nitelendirilebilir (100).

Düzenli sporun kişinin sağlığı üzerine olumlu etkileri ve egzersizin günlük yaşamımızda yeri zamanla daha da önem kazanmaktadır. Egzersiz; vücut ağırlığının ideal BKİ (beden kitle indeksi) aralığında tutulmasını, diabetes mellitus, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları, psikolojik, osteoporoz ve anksiyete gibi birçok kronik rahatsızlıkların gelişmesi riskinin düşmesine ve hastalıkların semptomlarının da kontrol altında tutulmasını

sağlamaktadır. Ayrıca egzersiz; kilo vererek ideal vücut ağırlığına kavuşup bu ideal vücut ağırlığını korumayı, vücuttaki yağ oranını düşürmeyi, kasların kuvvetlenmesini sağlar. Kemik yoğunluğunu ve kuvvetini, kan akışını, dolaşımı ve kendine güveni artırır (101).

Epilepsi ve egzersiz arasındaki ilişki incelendiği zaman, epilepsili hastaların fiziksel olarak aktif olmadıkları ve sedanter bir yaşam tercih ettikleri görülmektedir (102). Epilepsi hastası olan kişilerde egzersizin olumlu nöronal değişikliklere neden olabileceği ve hasarı azaltabileceği tespit edilmiştir. Stres epilepsi nöbetlerini artıran önemli faktörler arasında yer almaktadır (103). Nöbet geçiren hastaların birçoğunda stres, klinik belirtilerin nedeni olarak belirtilmiş, epileptik vakaların %30-64'ü nöbet öncesi kendilerinin stresli olduklarını belirtmişlerdir (104). Ancak stresin azaltılması için egzersiz önemli faktörlerdendir. Hastaların stres faktörü ile baş etmeleri için düzenli egzersizin yararlı etkiler gösterebileceği düşünülmektedir.

Fiziksel aktivitenin yetersiz olması, birçok sorunu beraberinde getirir. Fiziksel olarak aktif olmayan sağlıklı bireyler gibi epilepsi hastaları da diyabet hipertansiyon ve kalp hastalıkları riski ile karşılaşmaktadır. Egzersizin daha iyi ruh hali, benlik saygısı, anksiyete ve azalmış stres gibi psikolojik, psikososyal yararları, fiziksel aktivitenin yetersiz olmasıyla kaybolmuş olur (105). Fiziksel egzersiz ve spor merkezi sinir sistemine etki ederek; serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi duygu durumu ile ilişkili olan beyin monoaminlerinin artmasına neden olmaktadır. Stres durumunda cevap mekanizması olarak görevli olan hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA aksı), fiziksel egzersizle baskı altına alınmaktadır. Sporun nöroendokrin sistem üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaların ortak özelliklerinden birisi, fiziksel egzersizi ve sporu bir stresör olarak kabul etmeleridir. Bu yönleriyle spor, vücudun dengesini değiştirmeye yani homeostasisini değiştirmeye amaçlıdır ve bu yönüyle stresör olarak görülmesi son derece yerinde olacaktır. Ancak fiziksel aktivite vücudun bu dengesini pozitif yönde değiştirmekte ve diğer stresörlerin etkilerini en aza indirmektedir. Fiziksel aktiviteye bu yönden bakıldığında “olumlu stresör” olarak tanımlamak son derece yerinde olacaktır. Fiziksel aktivitenin fizyolojik etkileri üzerine bakılan çalışmalarda; hipertansiyon, alkol bağımlılığı ve depresyon gibi hastalıkların tedavisinde olumlu etkilerinden söz edilmiştir. Fiziksel aktiviteler, homeostazis üzerine olumlu etkiler göstererek

stresin azaltılmasında ve duygu durumun düzeltilmesinde ilaç dışındaki tedavinin önemli bir bölümünü meydana getirmektedir (106).

Dişi ratlar üzerinde yapılan bir çalışma egzersizin epilepsi üzerinde olumlu etkiler yaptığını göstermektedir (107). Elektroensefalografi (EEG) ve davranışsal kayıtlar, koşu bandı fiziksel eğitiminin ilk klonik ve tonik klonik nöbetlerde gecikmeyi artırdığını gösterirken, genel nöbetlerin süresini azalttığını ve nöronal yaralanmadan 5 hafta sonra PTZ kaynaklı Racine ölçeğindeki artışa karşı yüksek oranda koruduğunu ortaya koymaktadır. Travmatik beyin hasarlı (TBI) hayvanlarında EEG kayıtları fiziksel egzersizin PTZ'nin neden olduğu genlik artışını önlediğini ortaya koymaktadır (108). Nörokimyasal analiz egzersiz eğitiminin glutatyon/oksitlenmiş glutatyon oranını ve glutatyon seviyelerinde artışa neden olduğunu göstermiştir (108). Egzersiz eğitimi, protein karbonil artışı lipid peroksidasyonu (tiyobarbitürik asit reaktif maddeler) ve ayrıca süperoksit dismutaz ve Na⁺, K⁺-ATPaz aktivitelerinin inhibisyonu ile karakterize edilen redoks durumundaki değişikliklere karşı da etkili olmaktadır (108). Öte yandan, hematoksilin-eozin boyaması ile yapılan histolojik analiz, FPI'nin (lateral sıvı perküsyon hasarının) yaralanmadan 4 hafta sonra serebral kortekste orta derecede nöronal hasara neden olduğunu göstermekte ve fiziksel egzersizin nöronal hasara karşı koruma sağlamadığını ortaya koymaktaydı (108).

Son zamanlarda koşu bandı egzersizi, insanlarda ve hayvanlarda farklı kapasite ve fonksiyonların değerlendirildiği klinik metot olarak çok geniş bir biçimde uygulanmaktadır (109).

2.3.1 Deneysel Egzersiz Modelleri

Sıçanlarda yapılan araştırmalarda genelde yüzme, koşu ve tırmanma gibi egzersiz modelleri kullanılmaktadır. Bu metotları uygulayabilmek için kullanılan aparat veya cihazlar: yüzme havuzları, koşu bandı (treadmill) veya tırmanma merdivenleridir.

Koşu bandı iki ya da daha çok kulvarlı olan ayarlanabilir eğim ve hız özelliklerine sahiptir. Bazı modellerinde hayvanın koşu bandında ilerlemesini uyarmak için düşük voltaja sahip elektrostimulasyon niteliği yer almaktadır (110).

Kulvarı 45 cm boyunda, 15 cm yüksekliğinde ve 9.5 cm eninde olan ayrıca aynı zamanda 5 adet deney hayvanının egzersiz yapabileceği koşu bandı şeklindedir.

Yüzme egzersizi yapılan araştırmalarda genelde 50-150 cm derinliğinde, çapı 50-80 cm genişliğinde metal veya plastik yüzme havuzlarından yararlanılmaktadır. Suyun sıcaklık derecesi ortalama 32-37 °C arasındadır (111)(112).

Dayanıklılık veya direnç egzersizi için tırmanma merdiveni yer alan araştırmalarda çoğunlukla 18-20 cm genişliğinde, 100-110 cm uzunluğunda ve 2 cm aralıklı basamaklardan meydana gelen merdivenler yer almaktadır. Merdiven tırmanma egzersizi yaptırılırken %75-80 derece eğimde durmaktadır (113)(114).

2.4 Epilepside Rol Alan İyonlar

Epilepsi çalışmalarında son yıllarda önemli ilerlemeler yaşanmıştır. Nöronal hipereksitabiliteye neden olabilecek deneysel koşullar hakkında daha çok bilgi edinebilmekteyiz. Örneğin voltaj kapılı Na^+ , Ca^{+2} ve K^+ kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonların yanında inhibitör sinaptik iletiminde görevli olan Cl^- kanalı idiyopatik epilepsiler olarak adlandırılanlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir (115). Bu durum, membran uyarılabilirliğini doğrudan düzenleyen iyon kanallarının işlevsel bir bozukluğunun, kontrolsüz nöronal hipereksitabiliteye neden olabilecektir.

İyonik gradyanlar, normal nöronal uyarılabilirliğin ve fonksiyonun korunması için gereklidir. Hücre dışı K^+ konsantrasyonu nöronal dokularda aktif olarak sınırlar içinde tutulur, bu rol aslında glial hücreler tarafından gerçekleştirilir (116). K^+ konsantrasyonu ve K^+ klirens mekanizmalarının nöronal dokunun epileptojenitesi ile ilişkisi, farklı hayvan modellerinde çalışılmıştır (117)(118). K^+ değişikliği (yükseltme veya azaltma) nöronal dokunun epileptiform deşarjlarını oluşmasındaki duyarlılığını artırır (119)(120). K^+ değişiklikleri, elektromotor itici gücün azalması veya artması, GABA reseptör aracılı aktivitenin bozulması ve ekstraselüler boşluğun bozulması sebebiyle nöronal ağların uyarılmasına yol açar (121)(122).

Nöronal dokulardaki ekstraselüler potasyum homeostazının incelenmesi, nöronal uyarılabilirliğe önemli ölçüde K^+ bağlı olduğundan son derece önemlidir.

Aktif nöronlar, K^+ 'ı hücre dışına çıkarır ve bu da nöronal uyarılabilirliği önemli boyutta etkiler. K^+ ekstrüzyon ve klirensindeki dengesizlikler uzun yıllardır anormal nöronal uyarılabilirlik ve fonksiyonuyla ilişkili bulunmuştur (123)(124).

Cl^- homeostazı, hücre sinyalizasyonu ve hacim regülasyonu da dâhil birçok hücre fonksiyonu için son derece önemlidir. Nöronal fonksiyonda hücre dışı Cl^- konsantrasyonunun düzenlenmesi Cl^- , özellikle GABA reseptörleri tarafından kapılanan Cl^- akışının büyüklüğünü ve yönünü ayarlamak gibi önemli bir fonksiyona sahiptir (125). Hücre içi Cl^- nöron konsantrasyonu, nörotransmitterler glisin ve GABA'ya yanıtı belirler. Glisin, GABA_A ve GABA_C reseptörleri ligand kapılı Cl^- kanalları olduğundan, bunların aktivasyonu, Cl^- iyonunun elektrokimyasal potansiyeline bağlı olarak pasif bir Cl^- akışına neden olabilir. Aktivasyonları bu nedenle uyarıcı veya daha yaygın olarak gözlenen inhibitör tepkiye neden olabilir (126). Cl^- homeostazındaki değişikliklerin ve akış yönü bölgelerdeki GABA_A reseptörlerinin sinyallemenin epilepsiye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (127).

Klorür iyonları, nöronal dokularda en çok bulunan anyonlar arasındadır. Cl^- depolarize hücrelerin repolarizasyonunda, hücre içi pH düzenlemesinde ve hücre hacmi düzenlemesinde önemli roller vardır (128).

2.5 Oksidatif Stres

Vücudumuzda besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüştürülmesi esnasında yan ürün olarak serbest radikaller meydana gelmektedir. Serbest radikaller kararsız bir durumda olması sebebiyle kararlı duruma gelebilmek için hücrelere saldırarak hasar meydana getirirler. Antioksidanlar ise bu aşamada ortaya çıkarak serbest radikal oluşumunu engeller ve hücreleri bu hasarlardan koruma görevi üstlenirler. Serbest radikallerin antioksidanlar tarafından etkisiz hale gelebilmesi için vücutta antioksidanlar ve radikallerin dengede olması gerekmektedir. Bazı durumlarda hücresel savunma mekanizması aracılığı ile yok edilen daha fazla sayıdaki reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur ve buna oksidatif stres denir (129).

TOS, total oksidan seviye; TAS, total antioksidan seviye; olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres indeksi TAS (total antioksidan seviye) ile TOS (total oksidan seviye) oranı baz alınarak bakılmaktadır.

2.5.1 Epilepsi ve Oksidatif Stres

Epilepsi patogeneğinde önceden yapılmış çalışmalar oksidatif stresin rol oynadığını göstermiştir (130) (131) (132). Oksidatif stres sonucunda hücrelerde ve protein, DNA, RNA ve karbonhidrat gibi biyolojik yapılarda hasarlar meydana gelir. Oksidatif stres, hücrel metabolizma esnasında açığa çıkan hidroksil radikali (OH⁻), süperoksit radikali (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi ROS oluşumunun artması veya bu türlere karşı savunma mekanizmalarının azalması sonucu meydana gelir. Beyin dokusu vücudumuzdaki oksijeni en çok kullanan dokulardan biri olduğundan oksidatif strese karşı fazla duyarlıdır. Santral sinir sisteminde (SSS) oksidatif stres oluşumunda antioksidan savunma sistemi yetersizliğine ve ROS üretiminin artmasına bağlıdır. Ek olarak beyin, poliansatüre yağ asitlerinden oldukça zengindir ve bu yağ asitlerin peroksidasyonu ile meydana gelen serbest radikaller de oksidatif strese yol açarlar (133). Oksidatif stres pek çok hastalığa sebep olabildiği gibi SSS’de de dejeneratif süreçlere neden olarak epilepsi patogeneğinde rol oynayabilir (134) (135).

2.6 Antioksidanlar

Vücutta serbest radikaller nedeniyle oluşmuş oksidasyonu önleyen, serbest radikalleri belirleme ve durdurma yetkinliğine sahip olan moleküllere antioksidan denir (136).

Antioksidan kelimesi çok kapsamlı bir adlandırma olup, besinlerin içerdikleri antioksidan ve antioksidanların biyoyararlanımları besin maddesinin türüne, hasat yöntemlerine ve hasat zamanına, iklim, muhafaza ve depolama yerinin sıcaklığına, ışığına, nemine, besinin hazırlanmasına, hatta toplum ve kişilerin besin tüketim alışkanlıklarına göre değişim göstermektedir (137)(138)(139).

Antioksidanlar ekzojen ve endojen temelli olabilir. Endojen antioksidanlar enzim olmayanlar ya da enzim olanlar olacak şekilde iki kategoride

sınıflandırılırlar. Ekzojen antioksidanlar, ilaçlar, vitaminler ve gıda antioksidanları olarak sınıflara ayrılabilirler.

Tablo 2.7. Endojen ve Ekzojen Antioksidanlar (136)

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		EKZOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİM OLANLAR	ENZİM OLMAYANLAR	VİTAMİNLER	İLAÇLAR	GIDA ANTİOKSİDANLARI
1) Süperoksit dismutaz (SOD) 2) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST) 4) Katalaz 5) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) 6) Hidroperoksidaz	1) Melatonin 2) Transferrin 3) Seruloplazmin 4) Hemoglobin 5) Miyoglobin 6) Ferritin 7) Glutasyon 8) Bilirubin 9) Sistein 10) Ürat 11) Metiyonin 12) Albümin 13) Laktoferrin	1) β -karoten 2) α -tokoferol (E vitamini) 3) Folik asit (folat) 4) Askorbik asit (C vitamini)	1) NADPH oksidaz inhibitörleri 2) Ksantin oksidaz inhibitörleri 3) Rekombinant süperoksit dismutaz 4) Trolox- C (E vitamini analogu) 5) Endojen antioksidan etkinliğini artıranlar 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar 7) Demir redoks döngüsü 8) Sitokinler 9) Nötrofil adezyon inhibitörleri 10) Demir şelatörleri 11) Barbitüratlar	1) Bütilhidroksianisol 2) Bütilhidroksitolüen 3) Etoksikuin 4) Sodyum benzoat 5) Propil gallat 6) Fe-süperoksit dismutaz

2.6.1 Antioksidanların Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar etkilerini aşağıdaki şekilde gösterebilmektedir:

1. Hasarlı hedef moleküllerin yerini geçerek,
2. ROS oluşumunu minimum düzeyde tutarak,
3. Hasarlı hedef moleküllerin onarımını sağlayarak,
4. Yüksek miktarda reaktif türlerin oluşumuna neden olan metal iyonlarını tutarak,
5. Reaktif türleri enzim yoluyla veya kendisinin olduğu reaksiyonlarla arındırarak (140).

Aerobik olan hücrelerde birden fazla antioksidan sistem yer almaktadır. Antioksidanlar eksojen ve endojen temelli olmak olacak şekilde ikiye ayrılır. Endojen antioksidanlar, vücutta enzim olmayan ve enzim olmayan antioksidanlar olacak şekilde iki kategoriye ayrılmaktadır. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon redüktaz, mitokondrial oksidaz sistemi ve glutatyon-S-transferaz (GST) enzim olan antioksidanlar grubundadır. α -tokoferol, albümin, bilirubin, ürik asit, askorbik asit, seruloplazmin, ferritin, transferrin ve glutatyon enzim olmayanlar antioksidan moleküllerdir. Bu antioksidanlar oksijen radikallerine savunma sistemini meydana getirmektedir (141)(142). Mannitol, folik asit, allopurinol, C vitamini, asetilsistein, E vitamini, kalsiyum kanal blokerleri, adenozin, steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar ve demir şelatörleri ise eksojen antioksidan olacak şekilde nitelendirilebilir (143).

2.6.1.1 Enzim Olan Antioksidanlar

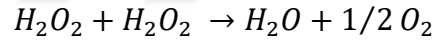
2.6.1.1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD enzimi içerisinde mangan, çinko-bakır ve demiri içinde barındıran üç çeşit izoenzimi bulunan bir moleküldür. Mangan içeren Mn-SOD mitokondride, çinko ve bakır içeren Cu-Zn-SOD sitoplazmada etkinlik gösterir. Mn-SOD ve Cu-Zn-SOD birbirinden farklı olmayan mekanizmalar üzerinde etki gösterirler fakat Mn-SOD bazik ortamda etkisini yitirirken, Cu-Zn-SOD'un etkisi pH 5.5-10 arasında herhangi bir değişikliğe uğramaz. SOD, serbest oksijen radikallerini substrat olarak kullanır ve süperoksit molekülünün hidrojen peroksite dönüşümünü

sağlayan bir metalloenzimdir. Bu tepkime “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak nitelendirilmektedir. Bunun sebebi süperoksitin zincirleme radikal tepkimelerin kuvvetli bir başlatıcısı olmasıdır. Bu mekanizma sayesinde hücrel kompartmanlarda bulunan süperoksit seviyeleri düzenli bir şekilde kontrol edilebilmektedir. İskemi, lösemi, akciğer enfeksiyonları, hepatit, respiratuar distress sendromu, müsküler distrofi, böbrek yetmezliği, motor nöron hastalıkları ve Fankoni anemisi gibi serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olan olaylarda ve hastalıklarda koruyucu bir mekanizma üstlenebileceği öngörülmektedir. Ayrıca SOD, lipid peroksidasyonunu engellemektedir. SOD etkinliği fazla oksijen harcayan vücut dokularında fazladır. SOD molekülünün ekstrasellüler etkinliği çok düşüktür (144).

2.6.1.1.2 Katalaz

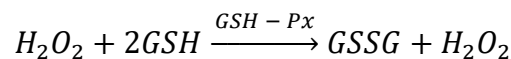
Hidrojen peroksitin moleküler oksijen ve suya dönüştüğü tepkimeyi katalizleyen katalaz enzimidir. Katalaz enzimi intrasellüler ortamda peroksizomlarda yerleşik halde bulunur ve bir hemoproteindir. Dört adet hem grubunu barındırır. Katalaz’ın etkinliği de SOD molekülüne benzerlik gösterir.

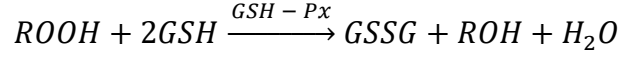


Bu tepkime H_2O_2 konsantrasyonları arttığında önemliyken düşük H_2O_2 konsantrasyonlarında diğer peroksidazlar H_2O_2 ’lerin çok daha az reaktif olan suya ve alkollere parçalanmasına neden olur. Kanda, karaciğerde ve böbrekte ek olarak mukoz membranlarda yer alır. Granulomatoz hücrelerini solunumsal patlama geçirmeye karşı görevini üstlenir (145).

2.6.1.1.3 Glutatiyon Peroksidaz (Gsh-Px)

GSH-Px, birçok hücrenin sitoplazmasında yer alan bir enzimdir ve hidroperoksitlerin indirgenmesinde görevlidir. Sitoplazma ve mitokondri organelinde SOD tarafından yapılan yağ asidi ve H_2O_2 hidroperoksitlerini yok etmektedir. Düşük düzeydeki H_2O_2 konsantrasyonunda işlev gösterebilmektedir. Selenyum elementini kofaktör olarak kullanmaktadır.

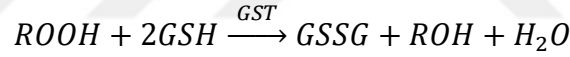




Organik peroksitler ve hidrojen peroksitin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, pentoz fosfat yolağından ve glutatyon redüktaz enzimi ile elde edilen NADPH desteğıyle indirgenerek tepkimelerin devamlılığını sağlar (55). GSH-Px, fagositik özelliğe sahip hücrelerde son derece önemli roller üstlenmektedir. Diğer antioksidanlar ile beraber GSH-Px, solunum patlaması esnasında serbest radikal peroksidasyonu sonucunda, fagositik özelliğe sahip hücrelerin korunmasını sağlar. Eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili olan antioksidan GSH-Px'dir. GSH-Px etkinliğindeki düşme, H₂O₂' in artışına ve yüksek düzeyde hücre hasarına neden olur. Yapılan araştırmalarda total antioksidan ve kord kanı GSH-Px düşüklüğü olan çocuklarda DNA hasarının fazla olduğu tespit edilmiş ve doğum esnasında oksijen radikallerinin meydana gelmesinin artış gösterdiği belirtilmiştir (146).

2.6.1.1.4 Glutatyon-S-Transferaz (GST)

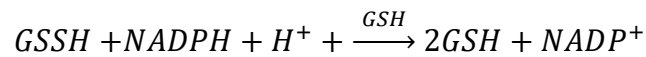
Selenyumdan bağımsız lipid peroksitlerine karşı glutatyon peroksidaz etkinliği göstermektedir.



Antioksidan etkinliğine ek bazı biyokimyasal özelliklere sahiptir ve bilirubin, bazı kortikosteroidler ve hem gibi endojen moleküllere geri dönüşümsüz olacak şekilde bağlanarak bunların intrasellüler taşınmasında da görevlidir (144).

2.6.1.1.5 Glutatyon Redüktaz (GR)

H₂O₂ indirgenmesi sırasında GSH oksitlenir. Glutatyon peroksidaz molekülünün etkinliğinin devam etmesi için okside glutatyonun yeniden indirgenmesi gerekmektedir. Tepkime GSH redüktaz aracılığıyla katalizlenir. Enzim NADPH bağımlı olan flavoproteindir (144).



2.6.1.1.6 Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Süperoksit anyonunun H_2O döndüğü tepkimeyi katalizler. İçerisinde bakır elementini barındırır. Mitokondri hücresinde elektron taşıma sisteminin son aşamasında bulunur.

2.6.1.2 Enzim Olmayan Antioksidanlar

2.6.1.2.1 Glutatyon (GSH)

Hücrede en çok tiyol barındıran ve glutamat, glisin ve sistein aminoasitlerinden sentez edilen bileşiktir. N-asetil sistein GSH sentezinde görevli sisteinin temelidir. Glutaminin glutaminazla hidrolizi ve α -ketoglutaratla dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izölösün ve valin) transaminasyonu GSH sentezlenmesinde kullanılan glutamatın temelidir. GSH'dan temel alan glutatyon radikali (GS-) prooksidandır. Fakat iki GS- bir araya gelerek okside glutatyonu (GSSG) meydana getirirler bu ise GSH redüktaz aracılığıyla GSH molekülüne indirgenir. Dolaylı veya doğrudan reaktif oksijen türlerini temizlenmesini sağlar. Hücresel oksidasyon-redüksiyon düzeninde önemli rol görevleri olan tiyol proteinleriyle etkileşir (147).

2.6.1.2.2 C Vitamini (Askorbik Asit)

Vitamin C birçok biyolojik fonksiyonda görevli suda eriyebilen bir mikronutrienttir. Pek çok enzimin kofaktörü olarak görevlidir. Bunlar, karnitin biyosentezi, dopaminin norepinefrine dönmesi, kollajenin post-translasyonel hidroksilasyonu, tirozin metabolizmasında ve peptid amidasyonunda görevli enzimlerdir. Skorbut önleyici etkisinin yanı sıra C vitamini biyolojik olaylarda serbest radikal toplayıcısı ve potent bir indirgeyici ajandır (148). Biyolojik sıvılarda en fazla yer alan ve suda çözünebilen bir antioksidandır. Hidroperoksit, süperoksit, radikalleri ve singlet oksijenle peroksinitrit, nitroksit ve nitrojen dioksit radikallerini toplayabilmektedir. İn vitro koşullarda paradoksik olarak vitamin C bir pro-oksidan gibi özellik gösterebilir.

C vitamininin bakır ve demirle beraberliği proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın oksidatif değişimini indüklemek üzere kullanılmaktadır (149). Vitamin C

oksidatif strese karşı ferrik demir molekülünü ferroz demire indirgeyerek sonrasında ise H_2O_2 'in hidroksil radikaline dönüşmesini sağlar. Fakat genelde bu vitamin C öncülüğünde fenton tepkimelerini insanda transferin ve ferritin gibi metal bağlayıcı proteinlerin etkili demir sekestrasyonu aracılığı ile sağlar. Pro-oksidan etkinin in vivo ortamlarda olup olmadığı konusunda net bilgiler yoktur (149)(150). İnsan plazmasının in vitro inkübasyonu metoduyla yapılan araştırmalar vitamin C'nin aktive redoks geçiş metalleri ve H_2O_2 ilave edilmesi şartında bile lipid peroksidasyonunu önlediği tespit edilmiştir (151). Sigara kullanımıyla ilişkili plazma askorbik asit havuzunda azalma ilk olarak 1930'lu yıllarda belirlenmiştir (149).

Sonraki araştırmalarda, sigara içen kişilerde içmeyen kişilere oranla plazma/serum/lökosit vitamin C yoğunluklarının %40 civarında daha azaldığı raporlanmıştır. Yapılan son araştırmalarda sigara içen kadın ve erkeklerde lökositler, idrar ve plazmada belirlenen düşük C vitamini düzeylerinin nötrofillerin etkinliği ve sayılarında artmayla ilgili olduğu bu durumun ise düşük alım düzeyi, vitamin C'nin azalmış biyoyararlılığı ya da artmış kullanımıyla açıklanabileceği belirtilmiştir (148).

2.6.1.2.3 Vitamin E (Tokoferol)

Yağda çözünen lipit zincirini yok eden birçok güçlü bir antioksidan alfa tokoferoldur. Endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi membran yönünden zengin olan hücre bölmelerinde vitamin E düzeyi yükselmiştir. Hücre zarı fosfolipitlerinde yer alan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı koruma görevi üstlenir, oluşan radikalleri arındırır, lipid peroksidasyonunu engeller. C vitamini E vitaminin etkinliğini yükseltir. Serbest radikal etkisine karşı GSH-Px ve E vitamini birbirlerini tamamlar. Vitamin E, sentezlerini engellerken GSH-Px, meydana gelmiş olan peroksitleri yok eder (152).

2.6.1.2.4 β Karoten

Vitamin A'nın metabolik ön maddesi olan ayrıca güçlü bir oksijen temizleyicisi olan beta karoten yağda çözünen bir antioksidandır. Serbest radikalleri doğrudan yakalar ve ayrıca zinciri kırarak antioksidan olarak görev alarak de peroksit radikalleri oluşmasına engel olur (153).

2.6.1.2.5 Seruloplazmin

Plazma antioksidan etkinliğinin önemli bir bölümü, bakır barındıran ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden dolayıdır. Bakır ve demir bağımlı lipid peroksidasyonu engeller. Ek olarak süperoksit radikaliyle tepkimeye girer.

2.7 TAS-TOS

Organizmada antioksidan ile oksidan bileşenler arasında bir denge mevcuttur bu dengenin oksidan maddeler tarafına bozulmasına oksidatif stres adı verilir. Bu olay canlılar için patolojik bir durumdur. Dengenin bu şekilde bozulması sonucu oluşan oksidatif stresin toplamı, total oksidan seviye/status veya total oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres nitrojen maddelerin vücutta üretimi ya da aşırı reaktif oksijen ile veyahut antioksidan tampon sistemlerinin doğru çalışmaması sonucunda ortaya çıkar. Nitrojen ürünleri ve reaktif oksijen toksik özelliktedir ve hücrenin lipid, DNA ve protein gibi moleküllerine zararlıdır. Kısmi olarak damar endoteli de bu olaydan olumsuz etkilenir. Total antioksidan kapasitesi vücutta bulunan antioksidan bileşenlerin hücresel membranları ve başka hücresel yapıları oksidanların zararlarına karşı koruma ve oksidanların yeniden oluşmasını engelleme kapasitesinin bir göstergesidir (154).

Organizmada meydana gelen oksidanların tamponize edilmesinde kan oldukça önemlidir. Kan, antioksidanların vücudun tüm dokularına dağıtılmasına sebep olur (155). TAS'a plazmada yer alan antioksidan moleküllerin etkisi oldukça fazladır. Plazmada serbest demiri belli yere toplayan seruloplazmin ve transferrin proteinler gibi serbest radikalleri toplayan zincir kırıcı antioksidanlar da yer almaktadır. Ürik asit, albümin ve C vitamini organizma plazmasındaki TAS'ın % 85'inden çoğunu meydana getirir. Bu fark kanda indirgenmiş glutathion, bilirubin, flavanoidler, beta-karoten ve alfa-tokoferol gibi antioksidan moleküllerin düzeylerinin albümin, C vitamini ve ürik asit miktarından düşük olmasından dolayıdır. Plazmada antioksidanlar birbiriyle bağlantılıdır. Bu bağlantı sebebiyle bileşenlerin tek başına yaptığı etkinin toplamından çok daha bir antioksidan etki meydana gelmektedir. Bu etkiye en güzel örnek glutathionun askorbatı, askorbatın ise tokoferolü yeniden aktif hale getirmesidir. Total antioksidan düzeyinin ölçümü, antioksidanların birer birer seviyelerinin ölçümünden çok daha doğru ve geçerli

bilgiler sağlar. Bu sebeple kanın antioksidan seviyesini belirlemede antioksidanların her birinden ziyade bunların toplam antioksidan ölçüsünü elde ettiğimiz toplam antioksidan kapasite ölçümü önem kazanmaktadır (156)(157)(158).

Total antioksidan seviyesinin belirlenmesi, antioksidan bileşenlerin birer birer ölçülmesinden daha doğru bilgiler sağlayabilir. Çünkü TAS, serumda mevcut olan antioksidan özellikte olan tüm bileşenlerin toplam aktivitesini ortaya koymaktadır (159).

2.8 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara oranıyla oluşan bir indekstir. OSİ'nin fazla olması oksidatif stresin yükseldiğinin göstergesidir. OSİ (Arbitrary Unit)=TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)/TAS (mmol Trolox Equiv./L)

2.9 Tiyol-Disülfid

Organizmadaki oksidatif stresi belirleyebilmek için, canlının oksidan ve antioksidan moleküllerini ölçmek üzere pek çok test bulunmaktadır. Tiyoller bir grup organik bileşiktir ve karbon atomu ile sülfür atomunun hidrojen ile birleşmesi ile oluşan sülfidril (-SH) grubuna sahip olan organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzu esnasında protein tiyoller, albümin tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı olan tiyollerden (sisteinil glisin, sistein, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşur. Tiyoller merkaptanlar olarak bilinmektedir ve redüktan özellikleri sayesinde vücutta meydana gelen bir oksidatif stres durumunun oluşmasını önlemede büyük öneme sahiptir (160). Organizmalarda oluşan ROS'lar fazla olan elektronlarını tiyollere transfer eder ve sonrasında onları okside ederek disülfid bağları oluşmasını sağlarlar. Oluşan bu disülfid bağlar tersinirdir, yani canlı organizmanın antioksidan oksidan dengesine göre tiyollere geri dönebilirler. Bu sebeple tiyol-disülfid homeostazisi dinamiktir (161) (162). Bu dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin antioksidanlarca koruma altına alınması; sinyal transdüksiyonunda, detoksifikasyonda, apoptoziste, transkripsiyon faktörlerinde, enzimatik aktivasyonun regülasyonunda ve hücrel sinyal mekanizmalarında son derece önemlidir. Oksidatif stresin neden olduğu hastalıklarda tiyol-disülfid

homeostazisinin son derece etkili olduğu düşünölmektedir (163) (164). Oksidatif stres sonucu meydana gelen DNA, RNA ve proteinlerdeki yapısal değışiklikler, membran lipidleri, artmış nöbet riski ve tekrarlayan nöbetlerin ana mekanizmalarından biri olarak görölmektedir. Epilepsili kişilerde tiyol-disülfid homeostazisinin değıştiğı ve patogeneizde oksidatif stresin sorumlu faktörlerden olduğı kuvvetle muhtemeldir (133).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Çalışmamızda 2-4 aylık ağırlıkları 200-250 g arasında değişen erkek wistar albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulundan onay (13.01.2021 tarihli 2021/03 nolu karar) alındı. Deneyimiz Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (DEHAM) yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan deney hayvanları için ÜNTES marka havalandırma sistemi ile 19 ± 2 °C sıcaklık ve 55-60 nispi nem altında ad libitum su ve palet yem ile bakım besleme gerçekleştirildi. Çalışmanın yapılacağı laboratuvar metotları ve sistemler sıçana göre optimize edilmiştir.

3.2 Deney Grupları

Çalışmada aynı özelliklere sahip deney hayvanları rastgele (randomize) seçilerek 6 gruba ayrıldı ve her grupta 7 adet deney hayvanı kullanıldı.

Grup ES (Epilepsi+Standart Besleme): Standart yem ile 6 hafta (günlük 20 g/kg) besleme yapıldı. Sonra hayvanlara 50 mg/kg ip PTZ uygulaması yapılmasının hemen ardından davranış skorlamaları başlığı altında anlatıldığı üzere davranış testleri ve daha sonrasında anestezi altında uygulanacak işlemler alt başlığında anlatıldığı üzere sakrifikasyon ve numune alma işlemleri gerçekleştirilerek biyokimyasal parametrelerin ölçümleri yapıldı.

Grup EK (Epilepsi+Ketojenik Diyet): Ketojenik diyet için yem ile 6 hafta (günlük 10 g/kg) besleme yapıldı. Sonra hayvanlara 50 mg/kg ip PTZ uygulaması yapılmasının hemen ardından davranış skorlamaları başlığı altında anlatıldığı üzere davranış testleri ve daha sonrasında anestezi altında uygulanacak işlemler alt başlığında anlatıldığı üzere sakrifikasyon ve numune alma işlemleri gerçekleştirilerek biyokimyasal parametrelerin ölçümleri yapıldı.

Grup EES (Epilepsi+Egzersiz+Standart Besleme): Standart yem ile 6 hafta (günlük 20 g/kg) besleme ve haftanın 6 günü 15 dakika egzersiz yapıldı. Sonra hayvanlara 50 mg/kg ip PTZ uygulaması yapılmasının hemen ardından davranış

skorlamaları başlığı altında anlatıldığı üzere davranış testleri ve daha sonrasında anestezi altında uygulanacak işlemler alt başlığında anlatıldığı üzere sakrifikasyon ve numune alma işlemleri gerçekleştirilerek biyokimyasal parametrelerin ölçümleri yapıldı.

Grup EEK (Epilepsi+Egzersiz+Ketojenik Diyet): Ketojenik diyet için yem ile 6 hafta (günlük 10 g/kg) besleme ve haftanın 6 günü 15 dakika egzersiz yapıldı. Sonra hayvanlara 50 mg/kg ip PTZ uygulaması yapılmasının hemen ardından davranış skorlamaları başlığı altında anlatıldığı üzere davranış testleri ve daha sonrasında anestezi altında uygulanacak işlemler alt başlığında anlatıldığı üzere sakrifikasyon ve numune alma işlemleri gerçekleştirilerek biyokimyasal parametrelerin ölçümleri yapıldı.

Grup EDS (Epilepsi+Diazem+Standart Beslenme): Standart yem ile 6 hafta (günlük 20 g/kg) besleme yapıldı. Sonra hayvanlara 50 mg/kg ip PTZ uygulaması yapılarak, hemen sonra diazem (5 mg/kg im) verilerek vakit kaybetmeden davranış skorlamaları başlığı altında anlatıldığı üzere davranış testleri ve daha sonrasında anestezi altında uygulanacak işlemler alt başlığında anlatıldığı üzere sakrifikasyon ve numune alma işlemleri gerçekleştirilerek biyokimyasal parametrelerin ölçümleri yapıldı (165).

Grup EDK (Epilepsi+Diazem+Ketojenik Diyet): Ketojenik yem ile 6 hafta (günlük 10 g/kg) besleme yapıldı. Sonra hayvanlara 50 mg/kg ip PTZ uygulaması yapılarak, hemen sonra diazem (5 mg/kg im) verilerek vakit kaybetmeden davranış skorlamaları başlığı altında anlatıldığı üzere davranış testleri daha sonrasında anestezi altında uygulanacak işlemler alt başlığında anlatıldığı üzere sakrifikasyon ve numune alma işlemleri gerçekleştirilerek biyokimyasal parametrelerin ölçümleri yapıldı.

Tablo 3.1. Deney Grupları

GRUPLAR	GRUP ÖZELLİKLERİ	DENEK SAYISI (n)
GRUP ES (GES)	Epilepsi - Standart yem	7
GRUP EK (GEK)	Epilepsi - Ketojenik yem	7
GRUP EES (GEES)	Epilepsi - Egzersiz - Standart yem	7
GRUP EEK (GEEK)	Epilepsi - Egzersiz - Ketojenik yem	7
GRUP EDS (GEDS)	Epilepsi - Diazem - Standart Yem	7
GRUP EDK (GEDK)	Epilepsi - Diazem - Ketojenik yem	7

3.3 Yüksek Proteinli Ketojenik Diyet ve Standart Diyetle Beslenme

Çalışmamızda Eyikudamacı ve ark.'nın yaptığı beslenme protokolü uygulanmıştır (Eyükumadacı 2019). Bu protokol ve yem içeriği yüksek proteinli ketojenik diyetle beslenen gruplarda; yüksek protein, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat oranlarını içeren; (enerjinin %30'u proteinlerden, %60'ı yağlardan ve %10'u karbonhidratlardan olacak şekilde hazırlanmış) 5240 kcal/kg'lık özel bir yem verildi.

Standart diyetle beslenen gruplarda ise pelet halindeki standart sıçan yemi (enerjinin %10'u yağlardan, %20'si proteinlerden, %70'i karbonhidratlardan sağlanan) 2600 kcal/kg'lık verildi.

Deney hayvanlarının diyet içeriklerinin düzenlenmesinde izokalorik olması sağlandı. Bunun için hayvanların beslenme düzenlerinin belirlenebilmesi için öncelikle ilk gün standart beslenen gruplara standart pelet yem verilirken, özel yemle beslenen gruplara da yüksek yağlı ve yüksek proteinli özel yem ad libitum olarak verildi. Sonrasında tüketilen yem miktarı tartılarak belirlendi. Deney hayvanları pelet yemden günde yaklaşık 20 g, yağlı yemden de yaklaşık 15 g kadar yediler. İzokalorik beslenmenin sağlanabilmesi için diyetlerin kalori içerikleri hayvanların günlük kalori ihtiyaçları göz önünde bulundurularak ortalama ağırlıklarına göre hesaplandı. Ortalama 180-200 g bir sıçanın günlük kalori ihtiyacı yaklaşık olarak 70 kcal/kg olmaktadır. (Mc Craken 1975). Bu sebeple standart yemle beslenen deney hayvanlarına 2600 kcal/kg içeren standart yemden günde 20

g (her bir hayvana) ve 5240 kcal/kg içeren özel yemden günde 10 g kadar verildi. Böylece bütün gruplar izokalorik olarak beslenmesi sağlandı. Ek olarak izokalorik beslenmenin kontrolünün sağlanabilmesi için bütün deney hayvanları ayrı kafeslerde tutuldu. Yüksek yağlı ve yüksek proteinli özel yem, mümkün olduğu sürece doğal içeriklerden hazırlandı (Diyet içeriğinde trans yağ kullanımından kaçınıldı; hayvan iç yağı kullanıldı). Deney süresince deney hayvanlarının suya serbest (ad libitum) olarak ulaşabilmeleri sağlandı.

3.4 Koşu Bandı Egzersiz Programı

Çalışma boyunca uygulanan egzersizler May TIME 0805-R Treadmill Exercise markalı 5 kulvarlı deney hayvanı koşu bandı kullanılarak yapıldı.

Çalışmanın başında sıçanların koşu bandına adaptasyonlarının sağlanması amacıyla 5 gün boyunca alışma egzersizleri yaptırıldı ve koşamayan sıçanlar deney dışı bırakılarak koşabilen sıçanlar egzersiz grubuna alındı.

Alıştırma egzersizleri sırasında koşu bandının hızı yavaştan hızlı kademeye olacak şekilde kademeli olarak ilerlendi. Alıştırma egzersizleri sırasında hayvanlar 5 dakika boyunca 0,2 km/sa hızla koşturuldu. Sıçanların koşmaya adaptasyonlarının başlamasıyla beraber koşu egzersizleri başlatılmıştır.

Sıçanlara, 6 hafta boyunca haftanın 6 günü (hafta içi pazartesi-cuma günleri arası ve hafta sonu cumatesi olmak üzere) Rico'nun (Rico ve ark., 1999) koşu bandı egzersiz protokolü modifiye edilerek 15 dakika olacak şekilde uygulandı (166). Hayvanlar Fotoğraf 3.1'deki gibi 0,8 km/sa hızla koşmuşlardır.



Fotoğraf 3.1. Koşu Bandı Egzersiz Programı

3.5 Epilepsi Modelinin Oluşturulması

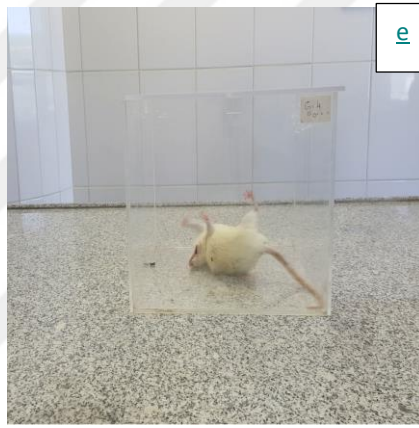
Çalışmamızda epilepsi PTZ maddesi ile oluşturuldu. Çalışmanın başında bütün deney hayvanları, hayvanlarda kullanılan hassas terazide tartıldı. Sıçanların ağırlıklarına göre PTZ dozu hesaplandı. PTZ salin içerisinde çözülerek ml’de 50 mg ölçüde elde edildi. Epilepsi modelinin oluşturulmasında sıçanlara 50 mg/kg dozda (167) PTZ tek doz olarak intraperitoneal olarak enjekte edildi.

3.6 Davranış Skorlaması

Enjeksiyondan hemen sonra sıçanlar nöbet aktivitesi gözlenmek üzere, mat bir tabana sahip, saydam bir pleksiglas kutu içine alındı. 20 dakika boyunca sıçanların görüntüleri kayıt altına alındı. Ancak epileptik nöbet geçirirken ölen 4 sıçan hemen numune alma ve sakrifikasyon işlemine alınmış, ölüm süresi belirlenmiştir. Racine’nin Tablo 3.2’deki skalasına göre tüm sıçanların epilepsi evreleri belirlenmiştir (Fotoğraf 3.2).

Tablo 3.2. Davranış Skorlaması Evreler (Racine, 1972)

EVRE	DAVRANIŞSAL CEVAPLAR
STAGE 0	Cevap yok (davranışta değişiklik yok)
STAGE 1	Kulak ve bıyıkların seğirmesi ile birlikte fasyal hareketler
STAGE 2	Şahlanma olmaksızın miyoklonik jerkler (sıçrama)
STAGE 3	Şahlanma ile birlikte miyoklonik jerkler (sıçrama)
STAGE 4	Postür kaybı ile birlikte klonik konvülziyon
STAGE 5	Jeneralize tonik-klonik nöbetler



Fotoğraf 3.2. Hayvanların Davranış Skorlaması (a: Evre 1, b: Evre 2, c: Evre 3, d: Evre 4, e: Evre 5)

3.7 Sakrifikasyon ve Kan Numunesinin Alınması

20 dakika boyunca görüntüleri kayıt altına alınan sıçanlar vakit kaybetmeden anestezi altına alındı. 20 dakika dolmadan ölen 4 sıçan öldükleri anda vakit kaybetmeden kan ve numune alma işlemine hazırlandı.

Sıçanlar kan ve numune alma için hazır hale geldikten hemen sonra tüm sıçanların 90/10 ketamine ksilazin ile 5 ml kan alınarak sakrifikasyon işlemi gerçekleştirildi. Kanlar 4000 rpm'de santrifüj edilerek serumları çıkartıldı. Serumlar ependorf tüplere kondu ve ELİSA testleri yapılana kadar -80 °C'de saklandı.

3.8 Ca, Mg, Na, K ve Cl Ölçümü

Ca, Mg, Na, K ve Cl iyonlarının ölçümü için Rel Assay Türkiye İyon Seçici Elektrot (ISE) yöntemi kullanılmıştır. Özellikle de sulu çözelti içinde katyonların ve anyonların analizinde geniş biçimde kullanılan analiz yöntemlerinden biri de ISE yöntemidir. ISE yöntemi, iyon seçici bir elektrot aracılığıyla direk potansiyometrik ölçümlerin yapıldığı elektroanalitik bir metottur.

3.8.1 Kullanılan kimyasallar

Bu çalışmamızda ölçümler; flor iyonu seçici elektrot kullanılarak yapıldı. Denemelerde ve deneysel çalışmanın tüm basamaklarında Rel Assay Türkiye adlı firmadan temin edilmiş ve analitik saflıkta kimyasallar yer almıştır.

3.8.2 Örneklerin Analize Hazırlanması

Florür Tampon Çözeltisi: TISAB adlı üretici firmanın sağlamış olduğu tampon çözelti kullanıldı. Ölçümlerin yapılabilmesi amacıyla farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlandı.

Stok Standart Florür Çözeltisi: Üretici firmanın 10 g/L Fstandartı kullanıldı.

Florür Standart Çözeltileri: Aşağıdaki standart çözeltiler hazırlanırken stok standart çözelti seyreltilerek oluşturulmuştur. Florür kalibrasyon standartları oluşturulurken en düşük ve en yüksek florür oranlarının kalibrasyon eğrisi sınırları içinde kalmasına özen gösterildi.

20 mg/L Florür Standart Çözeltisi: 2 mL Stok çözelti alınarak 1000 mL'ye seyreltildi.

10 mg/L Florür Standart Çözeltisi: 1 mL Stok çözelti alınarak 1000 mL'ye seyreltildi.

2 mg/L Florür Standart Çözeltisi: 20 mg/L'lik standart çözeltilerden 10 mL alınarak 100 mL'ye seyreltildi.

5 mL kapasiteli biyokimya kan alma tüpleri kullanılarak olgulardan kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 4000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj

sonrasında elektrolit testi için serum örnekleri toplandı. Lipemik ya da hemoliz olan örnekler çalışmaya dâhil edilmedi.

3.9 ELİSA Yöntemi ile TAS-TOS ve OSI Bakımı

3.9.1 Elisa Yöntemi

Çalışmada TAS Rel Assay Diagnostics, TOS Rel Assay Diagnostics, Total Thiol Rel Assay Diagnostics, Native Thiol Rel Assay Diagnostics kitleri kullanıldı.

Kit içerikleri:

- Liyofilize standarttı
- 8X12 kuyucuklu mikro elisa plate
- Örnek/ standart dilüsyon tampon Antikor dilüsyon tampon
- Biotin tespit antikoru (Konsantre)
- HRP-Streptavidin konjugatı (SABC)TMB substratı
- Stop solüsyonu
- SABC dilüsyon tampon
- Yıkama solüsyonu (25X konsantre)

Elisa testi prosedüründe standartların hazırlanışı aşağıdaki gibidir;

- 1) Çalışmaya başlamadan önce kan serumları ve kitler oda ısısına getirildi. Oda sıcaklığındaki serumlar vorteksle homojenize edildi.
- 2) Homojenize halde olan örnekler ürün kullanım protokolündeki önerilere uygun olarak dilue edildi.
- 3) 25X konsantrede olan “yıkama solüsyonu” distile suyla 1/25 oranında seyreltildi.
- 4) Liyofize formda olan standartta 1000 µl “standart dilüsyon tamponu” ilave edilerek 10 dakika boyunca oda ısısında bekletildi, sonrasında vortekslenerek homojenize forma getirildi.
- 5) Standartların seyreltilmesi amacıyla 6 adet ependorf tüpüne numara verildi.
- 6) Her bir tüpe 300 µl “standart dilüsyon solüsyonu” ilave edildi. Sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırayla 300 µl dilue edilen standartlarla diğer tüplere 300 µl aktarıldı.

- 7) Sonuçta orijinal standart dâhil olmak üzere farklı konsantrasyonda 7 adet standart form elde edildi.
- 8) Elde edilen bu standartların yoğunluğu sırasıyla 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5pg/ml, 31.25 pg/ml, 15.6pg /ml'dir (ilk konsantrasyona bağlı olarak değişkenlik gösterebilir).

Elisa testi prosedüründe well'lerin hazırlanışı aşağıdaki gibi özetlenmiştir;

- 1) Hazırlanan 7 standartlardan 1. well (kuyucuk) boş olacak biçimde yukarıdan aşağıya doğru sırayla 100 µl standart ilave edildi.
- 2) Sonra 100 µl dilue edilen serumlar kuyucuklara ilave edildi.
- 3) Hazırlanmış olan mikro elisa plate'nin üstü seal bant ile kapatılarak 37 °C'de 90 dakika boyunca inkübe edildi.
- 4) İnkübasyon sonra seal bant çıkartılarak plate 3 kez ve her defasında 350 µl ile beraber manuel biçimde yıkandı (inkübasyon esnasında istenmeyen bağların arındırılması ve temizlenmesi amacıyla).
- 5) Manuel yıkamadan sonra boş kuyucuk hariç olmak üzere tüm kuyucuklara 100 µl Biotin-antikoru ilave edilerek üstü seal bantla örtüldü ve tekrar 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
- 6) İkinci inkübasyon basamağından sonra seal bant tekrar çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel biçimde yıkandı.
- 7) Manuel yıkamadan sonra boş kuyucuk dâhil olmak üzere tüm kuyucuklara 100 µl HRP-Streptavidin (SABC) ilave edilerek üstü seal bantla örtüldü ve tekrar 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
- 8) Üçüncü inkübasyon sonrası plate 5 kez 350 µl (5 X 350 µl) yıkama solüsyonuyla yıkandı.
- 9) Manuel yıkamadan sonra boş kuyucuk dâhil olmak üzere tüm kuyucuklara 100 µl TMB substrat ilave edilerek üstü seal bantla örtüldü ve tekrar 37 °C'de 15-30 dakika arasında inkübe edildi (renk değişimi belli olana kadar).
- 10) Renk değişimi sonra 50 µl "stop solüsyonu" ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı (maviden sarı renge dönüş tespit edildi).
- 11) Renk değişimi sonra plate 450 nm dalga boyunda spektrofotometreyle (Bio-Rad model 680 Microplate Reader, Bio-Rad Laboratories, Inc, ABD) belirlenerek optik yoğunlukları kaydedildi.

3.9.2 Total Antioksidan Kapasitesi (TAS) (mmol/L)

TAS seviyeleri Türkiye’de ticari olarak bulunan kitler kullanılarak ölçüldü (Rel Assay, Türkiye). Yeni otomatik metot, daha kararlı bir ABTS'nin (2,2 ' - Azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) radikal katyonlarının spesifik renginin ağartılmasına dayanır. Tahlil %3'ten daha düşük olan mükemmel kesinlik değerine sahiptir. Sonuçlar şu şekilde ifade edildi: mmol Trolox eşdeğer/L (159).

3.9.3 Total Oksidan Kapasitesi (TOS) (mmol/L)

TOS seviyeleri ticari olarak bulunan kitler kullanılarak ölçüldü (Rel Assay, Türkiye). Yöntem, numunede bulunan oksidanlar, demir iyonu kompleksini oksitleyerek demirli iyon-o-dianisidin oluşturmuşlardır. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyonun gerçekleştiği yerde fazlaca bulunan gliserol molekülleri tarafından geliştirilerek üretilmiştir. Ferrik iyon, asidik ortamda ksilenol turuncusuyla renkli bir kompleks ortaya çıkardı. Spektrofotometrik biçimde ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede yer alan toplam oksidan molekül sayısı ile ilişkilidir. Tahlil hidrojen peroksitle kalibre edilmiş sonrasında sonuçlar şu şekilde ifade edilmiştir; litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L) (168).

3.9.4 Oksidatif Stres Endeksi (OSI)

TOS'un TAS'a oranı oksidatif stres endeksi (OSI) olarak kabul edildi (TOS/TAS). Hesaplamak için, elde edilen TAS birimi $\mu\text{mol/L}$ 'ye çevrildi ve OSI değeri şu şekilde hesaplandı: aşağıdaki Formül: OSI (keyfi birim) =

$\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri/L}) / \text{TAC } (\mu\text{mol Trolox eşdeğeri/L})$ (169)(170)(171).

3.9.5 Thiol/Disülfid Analizi (mmol/L)

Testler, Erel ve Neselioğlu* tarafından geliştirilen yeni bir spektrofotometrik ve otomatik metottan yararlanılarak ölçüldü (Rel Assay, Türkiye). Bu metotta azalmayı önlemek için indirgenebilir ve dinamik disülfid bağları örneklerde sodyum borhidrür kullanılarak serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgenmiştir. Azalmayı önlemek için kullanılmamış indirgenmiş

sodyum borohidridin ditiyonit-2 nitrobenzoik (DTNB)'ye dönüştürülmesiyle, NaBH₄, formaldehitte çıkarıldı. Doğal tiyol (NT) ve toplam tiyol (TT) düzeyleri DTNB ile reaksiyondan sonra belirlendi ve sonrasında seviyeleri ölçüldü. Elde edilen sonucun farkının yarısı toplam tiyol içeriğinden doğal tiyol miktarının çıkarılmasıyla disülfid (DS) seviyesini gösterdi (Rel Assay, Türkiye).

3.9.6 Ca⁺² (mg/dl)

Örnekteki kalsiyum, arsenazo III ile reaksiyona girerek spektrofotometri ile ölçülebilir renkli bir kompleks oluşturur.

3.9.7 Mg⁺² (mEq/l)

Kolorimetrik uç nokta yöntemi

Örnek ve ilave Reaktif reaksiyon başlangıcı: Alkali çözeltide magnezyum, ksilidil mavisi ile diazonyum tuzu mor bir kompleks oluşturur. Magnezyum konsantrasyonu, ksilidil mavi absorbandsındaki azalma yoluyla fotometrik olarak ölçülür.

3.9.8 Na⁺, K⁺ ve Cl⁻

Na⁺, K⁺ ve Cl⁻ İyonlarında ISE yöntemi kullanılmıştır.

3.9.9 Hayvanların Canlılık Oranları

Araştırmamız sırasında davranış skorlaması yapılırken 42 hayvandan grup ES'den 2 sıçan, grup EK'den 2 sıçan olmak üzere toplamda 4 sıçan ölmüştür. Kalan 38 hayvan ise davranış skorlaması boyunca canlılığını sürdürmüştür.

3.10 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), median (Q1-Q3) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait olan verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk

normallik testi ve Q-Q grafikleriyle değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde tek yönlü varyans analiziyle, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal-Wallis analiziyle yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak normal dağılan değişkenlerde Tukey HSD, normal dağılmayan değişkenlerde Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı önemli kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Davranış Parametreleri

4.1.1 Nöbet Evresi

Gruplar arasında nöbet evresi değerlendirildiğinde grup ES'nin grup EDS ($p=0.001$), grup EDK ($p=0.005$)'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Buna ek olarak grup EK, EES ve EEK'nin değerleri grup ES'ye göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

4.1.2 İlk Jerkin Başlama Süresi

Gruplar arasında ilk jerkin başlama süresi değerlendirildiğinde grup ES'nin grup EDS ($p=0.008$), grup EDK ($p=0.025$)'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Buna ek olarak grup EK, EES ve EEK'nin değerleri grup ES'ye göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

4.1.3 Toplam Nöbet Süresi

Gruplar arasında toplam nöbet süresi değerlendirildiğinde grup ES'nin grup EDS ($p=0.00$) ve grup EDK ($p=0.002$)'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Buna ek olarak grup EK, EES ve EEK'nin değerleri grup ES'ye göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

4.1.4 Nöbet Başlangıç Zamanı

Nöbet başlangıç zamanı değerlendirildiğinde grup EDS'nin grup ES ($p=0.041$), grup EK ($p=0.044$) ve grup EES ($p=0.047$)'den istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü. Grup EES'nin değeri grup ES'nin değerinden

fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

4.1.5 Hayvanların Ağırlıkları

Gruplar arası hayvanların ağırlık farkları değerlendirildiğinde grup EES'nin grup ES'den anlamlı derece fazla olduğu görüldü ($p=0.009$). Diğer gruplar arasında ağırlık açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Grup ES, EK, EDS ve grup EDK'nin değerleri grup EEK'den düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

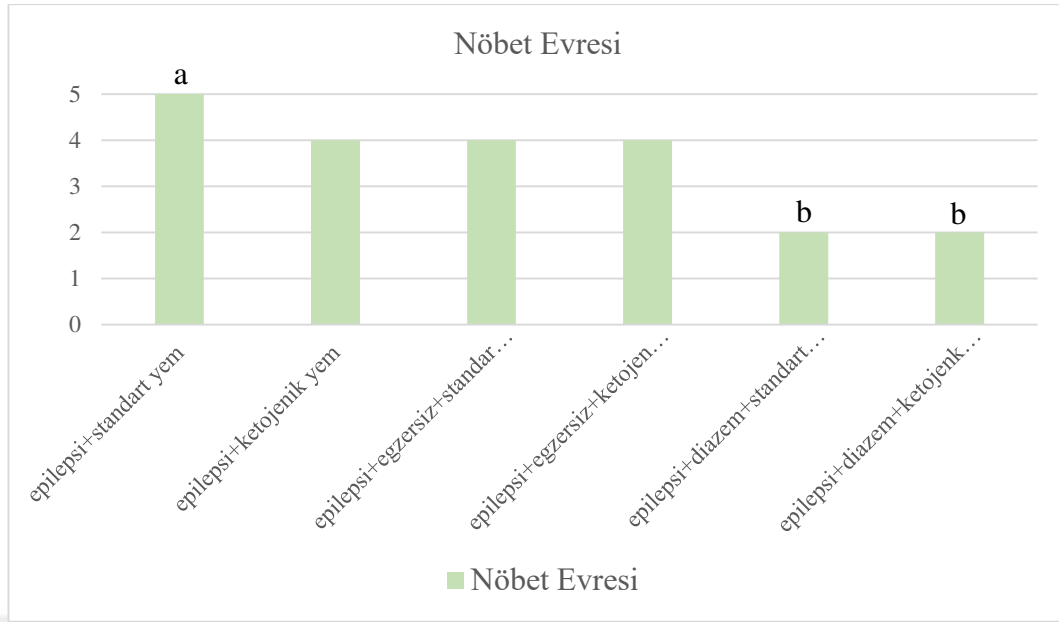
4.1.6 Ölüm Durumu

Grup ES'den 2 sıçan, grup EK'den 2 sıçan olmak üzere toplamda 4 sıçan ölmüştür. Ölüm görülme sıklığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

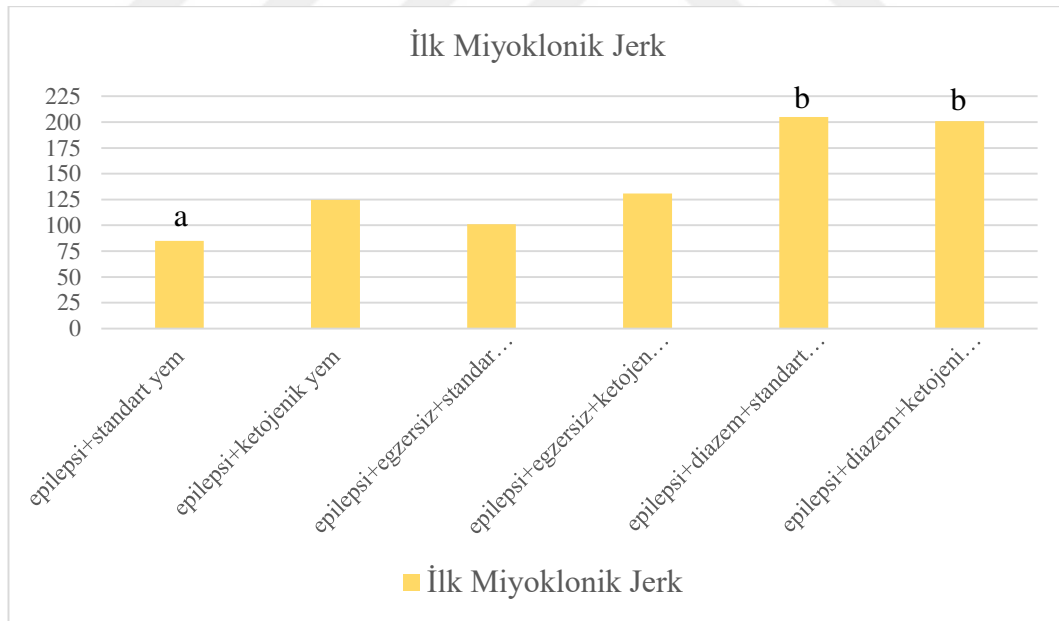
Tablo 4.1. Nöbet davranışının mean ve median değerleri.

	Gruplar						p
	Epilepsi+ Standart yem	Epilepsi+ Ketojenik diyet	Epilepsi+ Egzersiz+ Standart yem	Epilepsi+ Egzersiz+ Ketojenik diyet	Epilepsi+ Diazem+ Standart Yem	Epilepsi+ Diazem+ Ketojenik diyet	
	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	
Nöbet Evresi	5 (4-5) ^a	4 (2-5)	4 (2-5)	4 (2-5)	2 (2-3) ^b	2 (2-4) ^b	p<0.05*
İlk Miyoklonik Jerk	85 (72-150) ^a	124,5 (93-228)	101 (77-210)	131 (31-397)	205 (132-567) ^b	201 (140-787) ^b	p<0.05*
Nöbet Başlangıcı	156 (115-305) ^b	152 (0-902) ^b	168 (0-377) ^b	119 (0-827)	0 (0-0) ^a	0 (0-164)	p<0.05*
Toplam Nöbet Süresi	61 (35-122) ^a	17 (0-96)	23 (0-113)	18 (0-39)	0 (0-0) ^b	0 (0-32) ^b	p<0.05*
Ölüm	0 (0-369)	0 (0-618)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	p>0.05
Ağırlık	338,28 ± 42 ^a	372,66 ± 46,4	425,28 ± 34,09 ^b	402,14 ± 57,04	390 ± 25,47	379,5 ± 39,37	p<0.05*

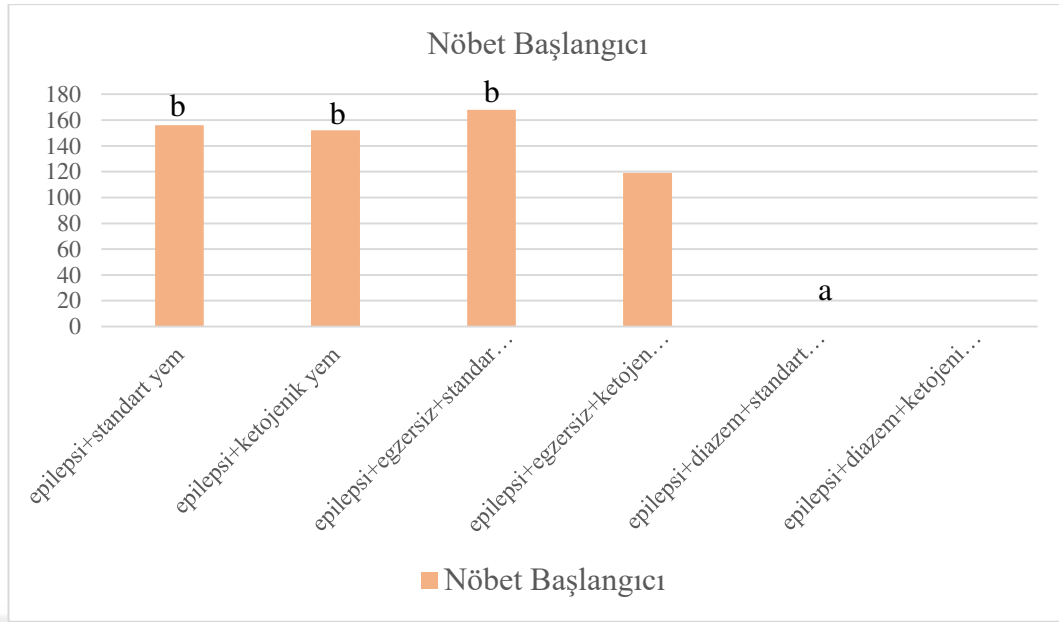
(“*” işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



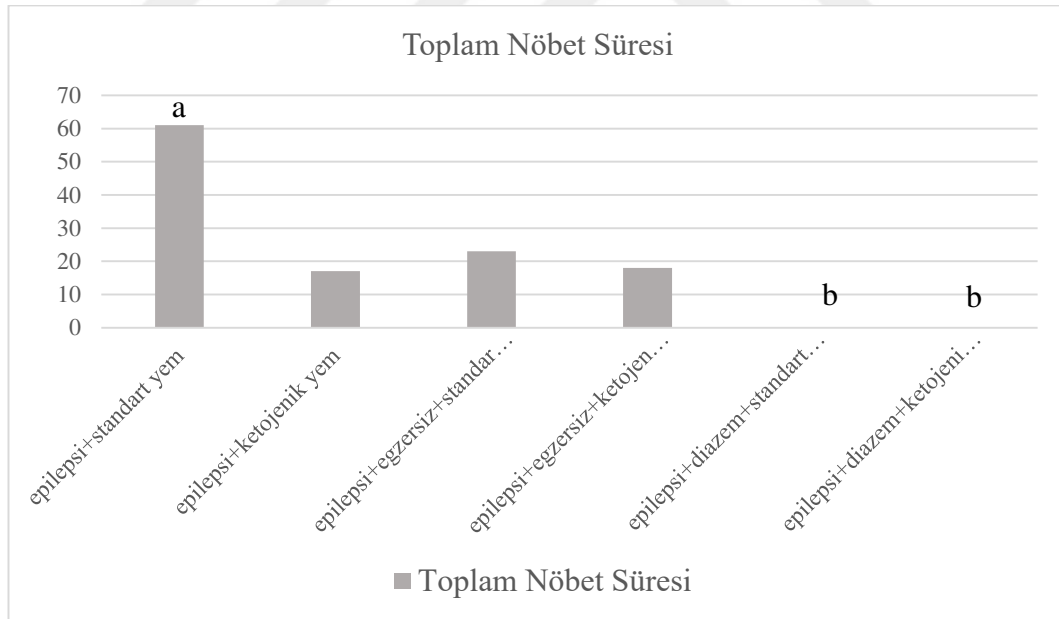
Şekil 4.1. Nöbet evresinin gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



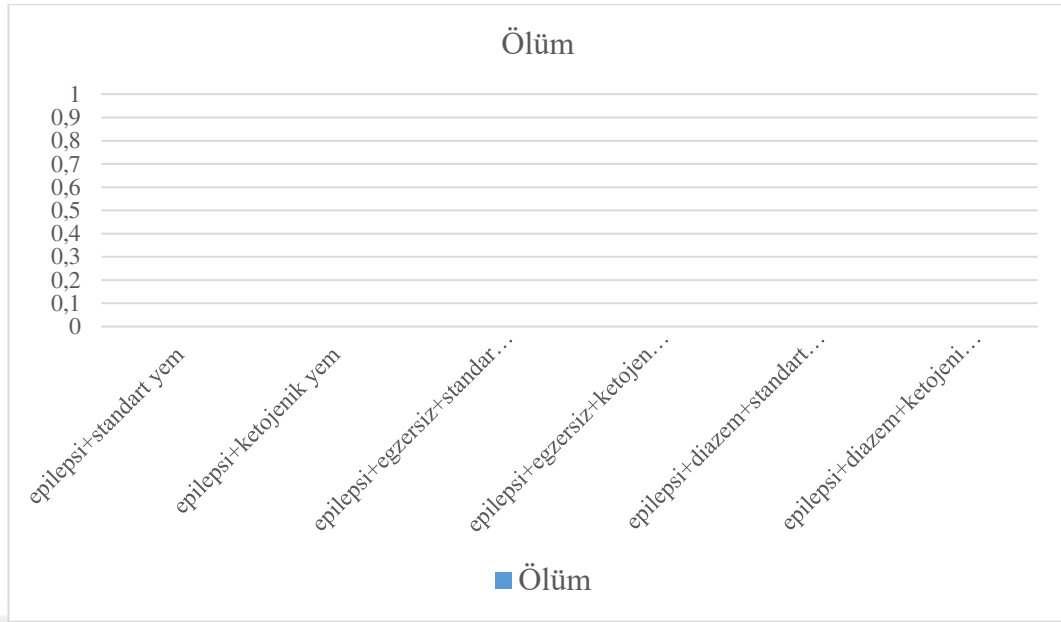
Şekil 4.2. İlk miyoklonik jerkin gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



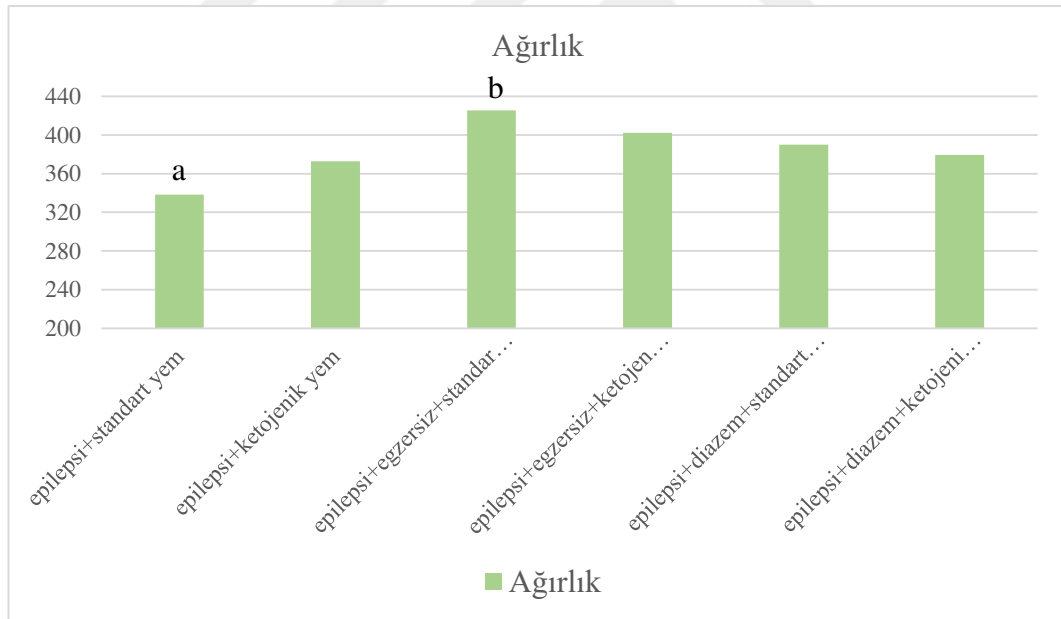
Şekil 4.3. Nöbet başlangıcının gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



Şekil 4.4. Toplam nöbet süresinin gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



Şekil 4.5. Hayvanların ölüm oranlarının gruplara göre dağılımı



Şekil 4.6. Hayvanların ağırlıklarının gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)

4.2 Oksidatif Stres Parametreleri

TAS değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde grup ES'nin grup EDS'den ($p=0.011$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).

TOS değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde grup EK'nin grup EDS ($p=0.001$), grup EDK ($p=0.007$)'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).

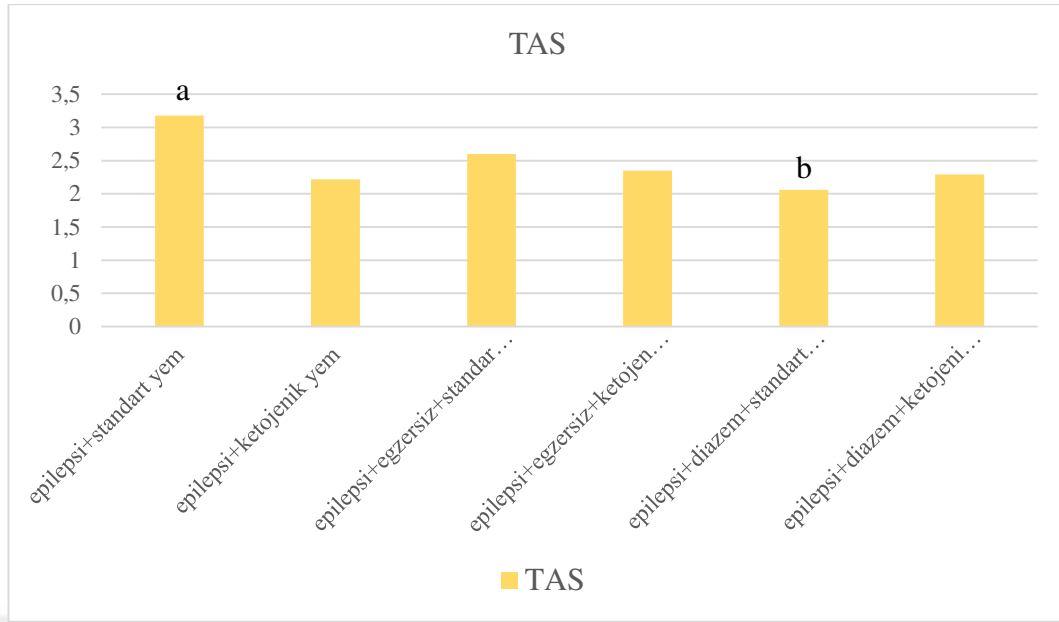
OSI değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde grup EK'nin grup EDS ($p=0.007$), grup EDK ($p=0.028$)'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).

NTL, TTL ve disülfid değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).

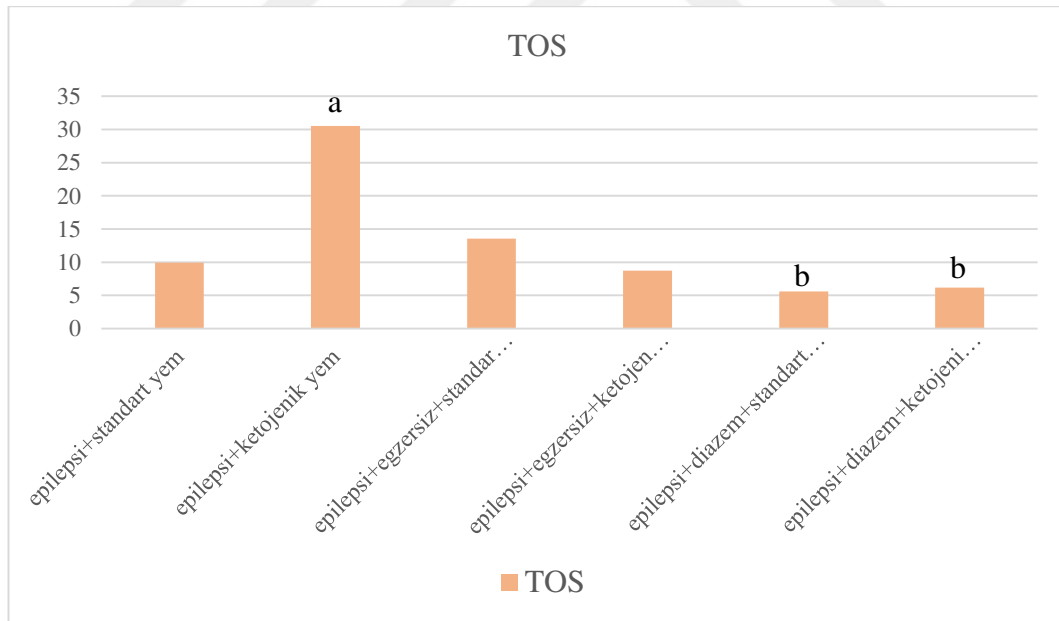
Tablo 4.2. Oksidatif stres değişkenlerinin mean ve median değerleri. TTL normal dağılım gösterdiği için mean değerleri verilmiştir.

	Gruplar						p
	Epilepsi+ Standart yem	Epilepsi+ Ketojenik diyet	Epilepsi+ Egzersiz+ Standart yem	Epilepsi+ Egzersiz+ Ketojenik diyet	Epilepsi+ Diazem+ Standart yem	Epilepsi+ Diazem+ Ketojenik diyet	
	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	<i>Medyan (Q₁-Q₃)</i>	
TAS	3,18(2,35-4,80) ^a	2,22 (1,76-4,03)	2,6 (1,98-3,21)	2,35 (1,92-3,10)	2,06 (1,88-2,58) ^b	2,29 (1,61-3)	p<0.05*
TOS	9,94 (6,65-26,70)	30,55 (10,99-79,11) ^a	13,54 (8,66-29,7)	8,71 (7,28-59,87)	5,59 (4,23-10,93) ^b	6,17 (5,51-11,13) ^b	p<0.05*
OSI	0,39 (0,14-0,81)	1,418 (0,35-1,96) ^a	0,55 (0,32-1,50)	0,381 (0,33-1,93)	0,271 (0,19-0,58) ^b	0,292 (0,21-0,66) ^b	p<0.05*
TTL	815 ± 289,84	654 ± 205,84	780 ± 209,48	713 ± 159,99	679 ± 353,14	694 ± 156,26	p>0.05
NTL	385 (155-979)	330 (173-858)	471 (122-771)	409 (231-544)	285 (110-489)	411 (229-627)	p>0.05
Disülfid	171 (28-317)	160 (42-292)	162 (78-339)	171 (104-227)	124,5 (51-459)	120,5 (79-278)	p>0.05

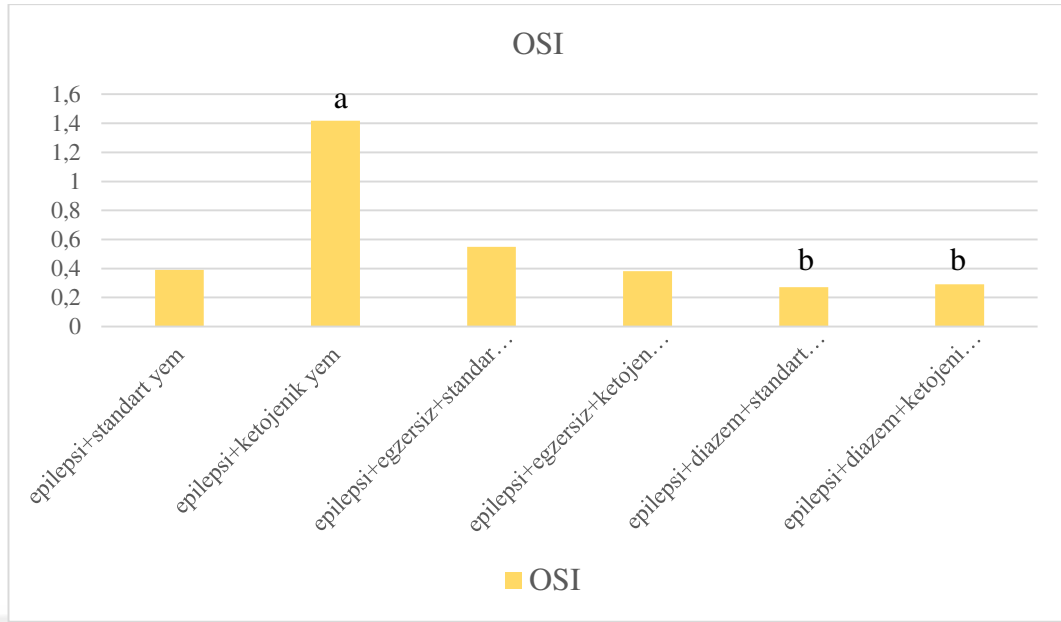
(“*” işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



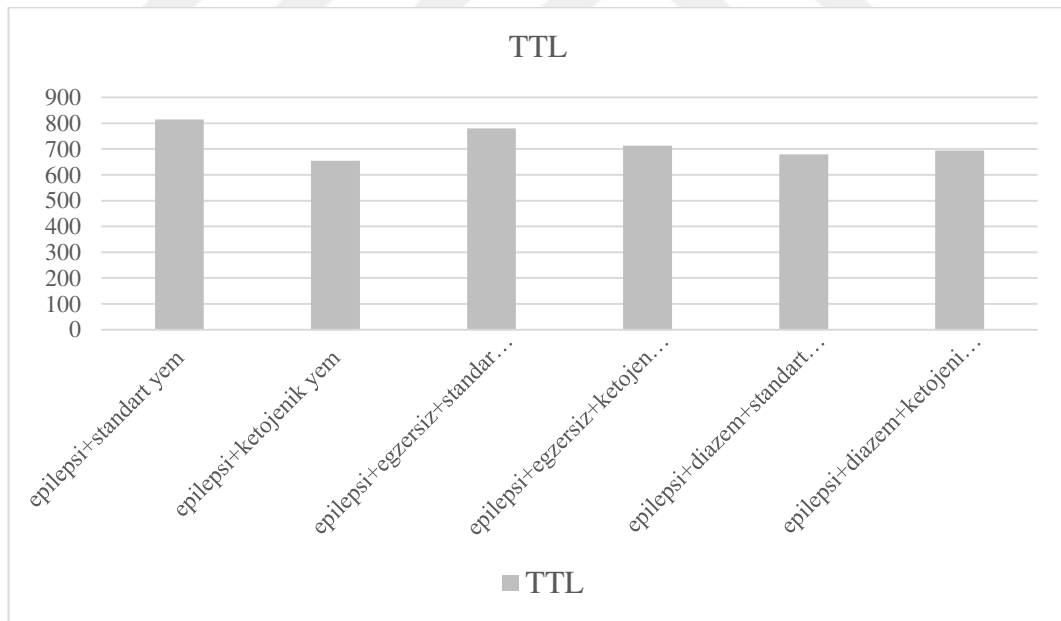
Şekil 4.7. TAS değerinin gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



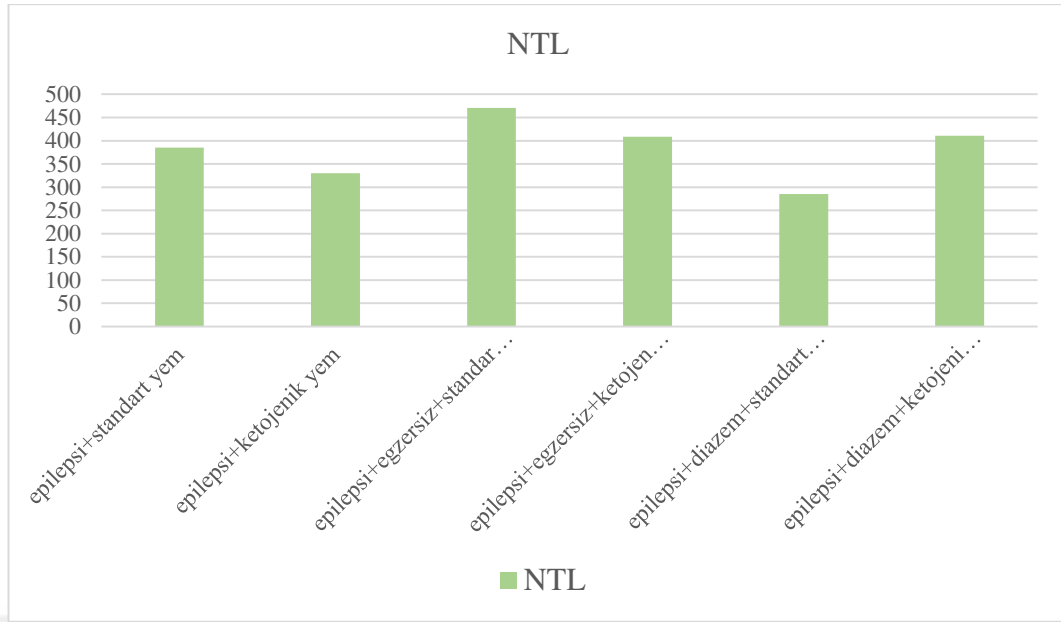
Şekil 4.8. TOS değerinin gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



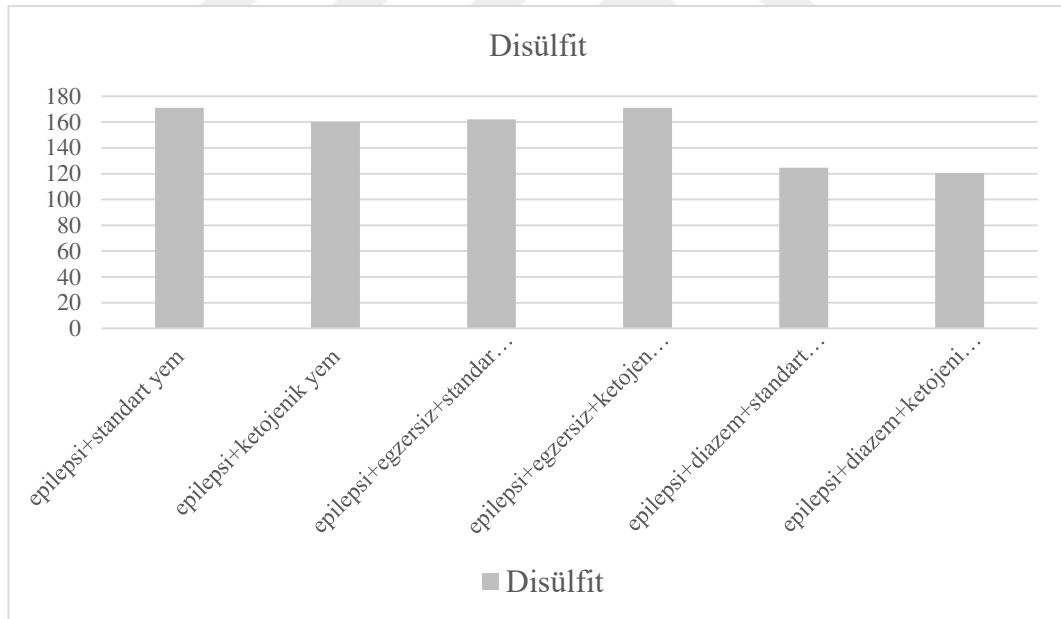
Şekil 4.9. OSI değerinin gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



Şekil 4.10. TTL değerinin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.11. NTL değerinin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.12. Disülfid değerinin gruplara göre dağılımı

4.3 Serum İyon Değişiklikleri

K^+ değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde grup EDS'nin grup EK ($p=0.038$) ve grup EDK ($p=0.029$)'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.3) (Şekil 4.3).

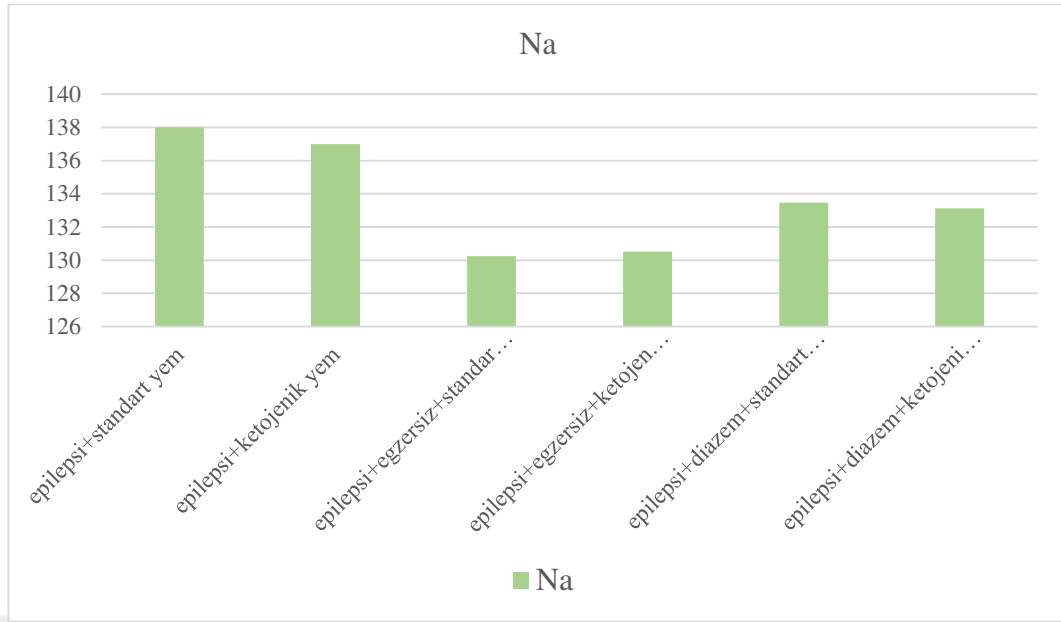
Mg^{+2} , Ca^{+2} , Na^+ , Cl^- iyonları gruplar arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.3).



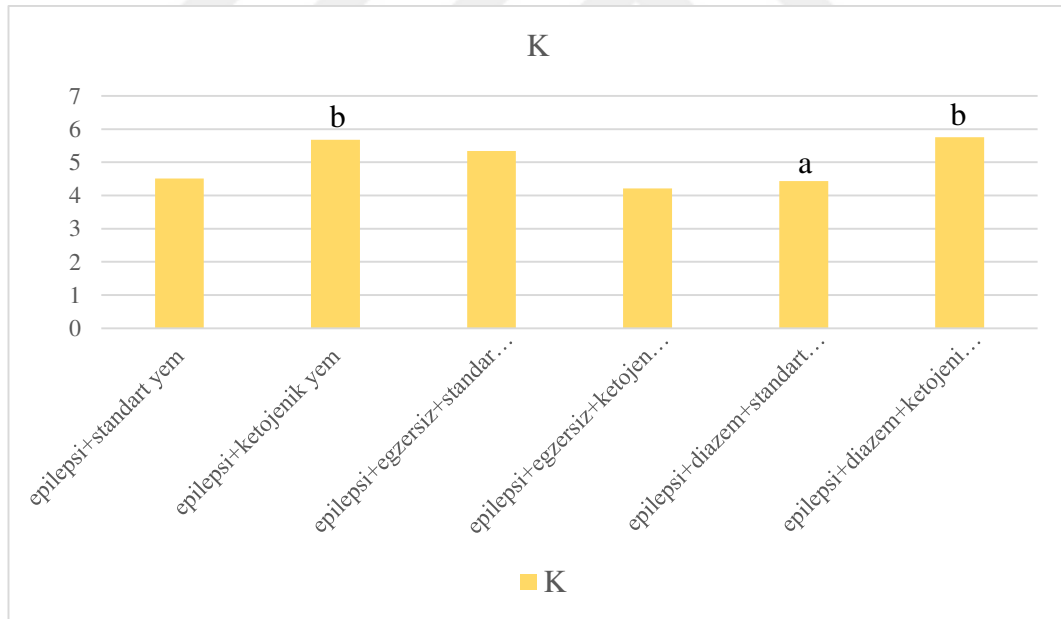
Tablo 4.3. Serum iyon değışkenlerinin mean ve median değeri. Mg^{+2} ve K^+ normal dağılım göstermediğı için median değeri verilmiştir.

	Gruplar						p
	Epilepsi+ Standart yem $\bar{x} \pm ss$ Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Epilepsi+ Ketojenik diyet $\bar{x} \pm ss$ Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Epilepsi+ Egzersiz+ Standart yem $\bar{x} \pm ss$ Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Epilepsi+ Egzersiz+ Ketojenik diyet $\bar{x} \pm ss$ Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Epilepsi+ Diazem+ Standart yem $\bar{x} \pm ss$ Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Epilepsi+ Diazem+ Ketojenik diyet $\bar{x} \pm ss$ Medyan (Q ₁ -Q ₃)	
Na ⁺	138 ± 7,47	137 ± 8,69	130,24 ± 4,23	130,52 ± 3,26	133,47 ± 6,98	133,12 ± 6,14	p>0.05
K ⁺	4,51 (4,03-11,11)	5,68 (4,71-10,87) ^b	5,34 (4,65-6,32)	4,21 (3,79-5,71)	4,44 (3,54-4,67) ^a	5,76 (4,97-7,03) ^b	p<0.05*
Ca ⁺²	19,99 ± 3,59	17,29 ± 4,67	19,73 ± 3,26	17,96 ± 2,24	17,41 ± 2,91	15,40 ± 2,354	p>0.05
Mg ⁺²	4,98 (2,37-9,38)	4,09(3,22-7,19)	4,42 (2,79-6,06)	3,09 (2,18-3,82)	3,18 (2,75-4,35)	3,19 (2,60-4,40)	p>0.05
Cl ⁻	99 ± 5,38	99,5 ± 6,22	93,7 ± 3,14	94,8 ± 2,67	95,4 ± 35,09	96,8 ± 4,59	p>0.05

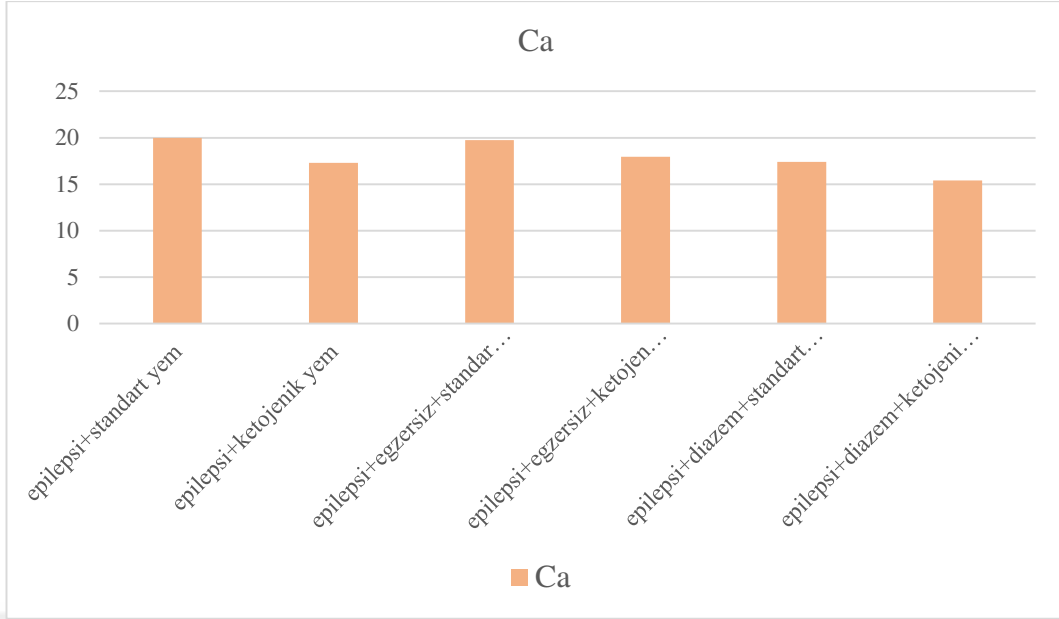
(“*” işaretli değeri istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değeri farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



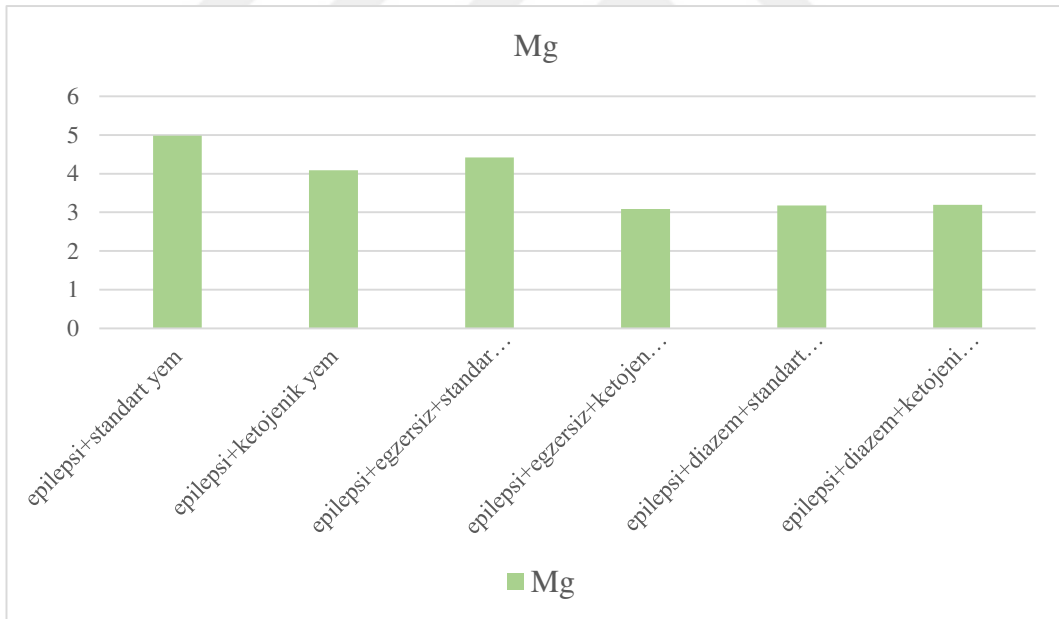
Şekil 4.13. Na⁺ iyonunun gruplara göre dağılımı



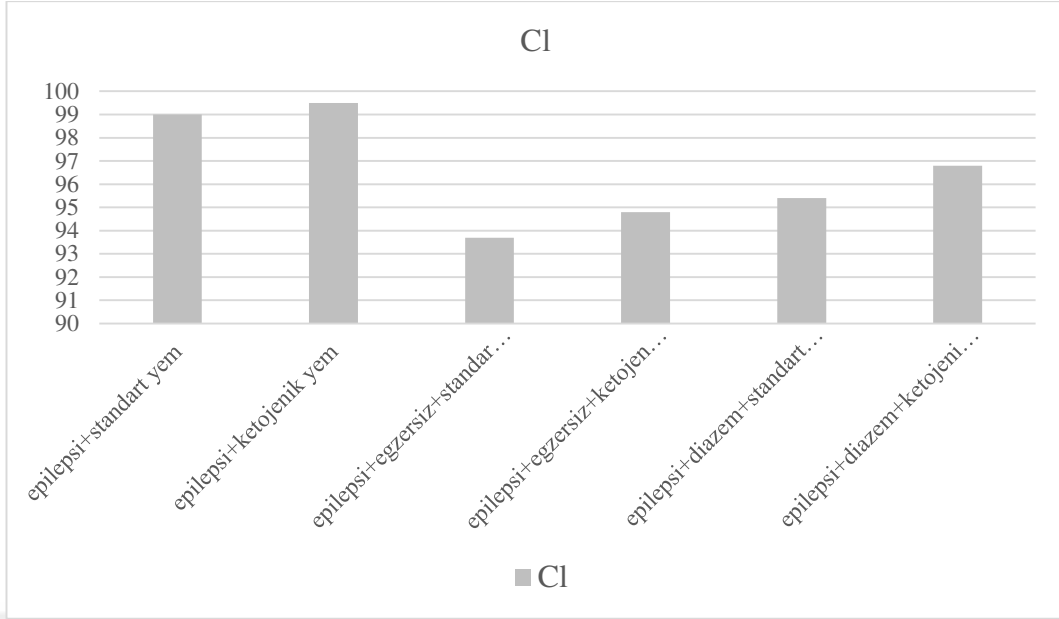
Şekil 4.14. K⁺ iyonunun gruplara göre dağılımı (Birbirlerinden anlamlı olarak farklı olan değerler farklı sembollerle yani “a” ve “b” ile ifade edilmiştir.)



Şekil 4.15. Ca^{+2} iyonunun gruplara göre dağılımı



Şekil 4.16. Mg^{+2} iyonunun gruplara göre dağılımı



Şekil 4.17. Cl⁻ iyonunun gruplara göre dağılımı

5. TARTIŞMA

PTZ modeli ile oluşturulmuş epilepsi modelinde ketojenik diyet ve egzersiz uygulamasının litatürdeki ilk örneğinin olması sebebiyle çalışmamız özgünlüğünü korumaktadır.

Çalışmamızın davranış parametreleri değerlendirildiğinde;

Nöbet evresi standart yemle beslenen grubun, diazem+standart yem ve diazem+ketojenik yemle beslenen gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

İlk jerkin başlama süresi standart yemle beslenen grubun, diazem+standart yem ve diazem+ketojenik yemle beslenen gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunun görülmesi ketojenik yemin ve diazemin ilk jerklerin başlama süresini düşürdüğünü göstermiştir.

Toplam nöbet süresi gruplar arasında değerlendirildiğinde standart yemle beslenen grubun, diazem+standart yem ve diazem+ketojenik yemle beslenen gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunun görülmesi diazemin nöbet süreleri üzerinde olumlu etkiler sağladığını göstermiştir.

Nöbet başlangıcı değerlendirildiğinde diazem+standart yemle beslenen grubun standart yem, ketojenik yem ve standart yemle beslenip egzersiz yapan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğunun görülmesi diazemin epilepside nöbetlerin başlama süresini kısalttığını göstermiştir.

Çalışmamızın son evresinde ilk olarak deney gruplarını meydana getiren sığanların vücut ağırlıkları ölçüldü ve değerlendirildi. Araştırmamızda yer alan hayvanların genç erişkin olmaları nedeniyle (insanlardaki büyüme ve gelişim evrelerinden farklı olduğu için) (172) büyüme ve gelişim (boy uzunluğundaki artış) süreçleri devam ettiğinden, tüm deney gruplarındaki hayvanların ağırlıklarının arttığı düşünülmektedir. Standart yemle beslenip egzersiz yapan grubun standart yemle beslenen gruptan anlamlı derece fazla olduğu görüldü. Egzersiz yaptıkları halde ağırlıklarının fazla olmasının yaptıkları fiziksel aktivite kaynaklı besin alımının yani kalori alımının artmasına neden olduğu bunun da kilo artışına yol

açtığı düşünülmüştür. Diğer gruplar arasında ağırlık açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi.

Kayacan ve ark. (2013)'nın penisilin kullanarak oluşturduğu epilepsi modelinde hayvanlara farklı zamanlarda koşu bandı egzersizi yaptırılmış; 15 dakikalık koşu bandı egzersizi yapan grupta epileptiform aktivite 70. dakikadan sonra; 30 ve 60 dakikalık koşu grubunda 90. dakikadan sonra epileptiform aktivitede anlamlı düzeyde düşme meydana gelmiştir (173). Penisilin modelinde egzersiz süresi arttıkça epileptiform aktivite ters orantılı olarak azalmaktadır.

Tutkun ve ark. (2010)'nın yaptıkları bir çalışmada, deney hayvanlarını; kontrol, 15, 30, 60 dakikalık 4 gruba ayırmış ve 90 günlük süreç boyunca gruplara yüzme egzersizi yaptırmış sonra da epileptiform ECoG aktivitesini kaydetmiştir. 15 dk'lık yüzme grubundaki hayvanların penisilin verilmesinin 70 dakika sonrasında spike frekansı kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı oranda azaldığını ($p<0,05$) 30 ve 60 dakika yüzme egzersizi yaptırılan gruplarda hem ortalama amplitüd değerlerinde hemde ortalama spike frekansında anlamlı bir azalmanın gerçekleşmediğini gözlemlemişlerdir (174). Benzer bir araştırmada, Arida ve ark. (1999) uzun süreli koşu egzersizinden sonra meydana getirilen epilepside egzersiz grubunun epilepsi nöbetlerinde anlamlı bir azalma ortaya çıktığını belirlemişlerdir (175). Tutkun ve ark. (2010) egzersizin, prefrontal korteks de dâhil beyin dokusunun farklı yerlerindeki nörotransmitterlerin, nörotrofinlerin ve nöropeptidlerin serbest radikal düzeylerini etkileyebileceğini, egzersizin şiddetine ve türüne göre beyin fonksiyonu üzerinde farklı durumlara yol açabileceğini önermektedirler (174). Arida ve ark. (1999) epileptogenezis dönemi boyunca egzersizin yararları olduğunu belirlemişlerdir. Yaptıkları araştırmada, pilokarpin epilepsi modelini kullanıp, 45 günden meydana gelen 3 deney periyodu kullanmışlardır. İlk periyotta; hayvanların egzersize başlanmadan önce geçirdikleri nöbet sayılarını, ikinci periyotta; koşu bandı üzerinde haftanın 7 günü, her gün 10 dakika boyunca, 12 m/dk hız, %60 max VO₂ ve 0 eğim egzersiz uyguladıktan sonra geçirdikleri nöbet sayılarını, üçüncü periyotta ise egzersiz sonrası meydana gelen nöbet sıklığını belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda, egzersiz yapan hayvanların nöbet sıklığında anlamlı bir azalma meydana geldiğini tespit etmişlerdir (175)(176).

Yapılan bazı klinik çalışmalar da düzenli fiziksel egzersiz sonrasında nöbet sayılarında azalma meydana getirdiğini rapor etmişlerdir (177)(102).

Yapılan çalışmalarda epilepsili hastalarda egzersiz uygulamasının etkilerine elektrofizyolojik kayıtlar alınarak olumlu sonuçları ortaya koyulmuştur. Ancak biz çalışmamızda epilepsi üzerine egzersizin etkilerini davranış skorlaması ile ortaya koymaya çalıştık. Ayrıca epilepsi ve egzersiz çalışılan araştırmalarda epilepsi modellerinden farklı modellerin kullanılması (penisilin, pilokarpin) bizim çalışmamızda PTZ epilepsi modelini kullanmış olmamız farklı bulgular elde edilmesinin bir diğer sebebi olabilir.

TAS değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde standart yemle beslenen grubun, diazem+standart yemle beslenen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Diazemin TAS değerlerinde azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir.

TOS değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde ketojenik yemle beslenen grubun, diazem+standart yem, diazem+ketojenik yemle beslenen gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmesi diazemin TOS değerlerinde azalmaya neden olduğu anlaşılmıştır.

OSI değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde ketojenik yemle beslenen grubun diazem+standart yem ve diazem+ketojenik yemle beslenen gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmesi diazemin OSI değerlerinde azalmaya sağladığı tespit edilmiştir.

Kiran ve ark. (2003)' nın yaptıkları araştırmada, 4 hafta boyunca yüzme egzersizinin deney hayvanlarına düşük şiddet, orta şiddet ve yüksek şiddette haftanın her günü 20 ve 40 dakika (vücut ağırlıkları %2, %3 ve %5'lik oranda artırılarak) uyguladılar. Araştırmanın sonunda 20 dakika düşük yoğunluklu egzersiz grubundaki deney hayvanlarında orta şiddet ve yüksek şiddetli fiziksel egzersiz yapan gruplardaki deney hayvanları ile kıyaslandığında oksidatif strese karşı çok daha koruyucu oldukları tespit edildi (178).

Gündüz ve ark. (2004)'nın yaptıkları araştırmada, 12 ay süresince haftanın 5 günü, günde 1 saat kadar yaşlı kontrol (n=15), genç kontrol (n=10) ve yaşlı egzersiz yapan (n=15) olacak şekilde toplam 40 rata yüzme egzersizi uygulatılmıştır. Deney hayvanlarının karaciğer, böbrek, kas ve kalp dokularının analizleri sonrasında SOD etkinliğinin yüzme egzersizi yapan yaşlı grupta gastrocnemius ve kalp kaslarında arttığını, yüzme egzersizi yapan yaşlı grup, genç

kontrol grubuna kıyasla akciğerde meydana gelen SOD etkinliğinin çok daha fazla olduğunu ancak başka dokularda hiçbir farklılığın olmadığını belirlemişlerdir. Yaş ile beraber kalp ve akciğerde CAT etkinliğinin solues, böbrek ve gastroknemius kasında hem yaşlı hem de genç kontrol grubunda arttığını, yalnızca CAT etkinliğinin yüzme egzersizi uygulayan kontrol grubunda çok daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. GPx (glutasyon peroksidaz) etkinliğinin hem gastroknemius hem de solues kası dokusunda anlamlı bir farklılık yokken böbrek, karaciğer, kalp ve akciğerde yaşa göre azaldığını ama yüzme egzersizine göre akciğer, kalp ve karaciğerde artış gösterdiği belirlenmiştir (179).

Fiziksel aktivitenin genel sağlığa yararları bilinmesine karşın, egzersizin reaktif oksijen türlerini yükselterek, oksidatif strese yol açtığı birçok araştırmada tespit edilmiştir (180). Hücrelerin ve dokuların korunmasında, normal fonksiyonlarını yapabilmelerinde antioksidanlar önemlidir. Antioksidanların normalden düşük olması oksidatif strese neden olur. Ortaya çıkan reaktif oksijen molekülleri ve serbest radikaller vücudumuzu oluşturan temel yapısal moleküller olan proteinler ile DNA ve lipidlerin oksidatif hasarına yol açarlar (181)(182). Sanchez-Quesada ve ark. (1995) serbest radikalleri vücuttan atmak ve oksidatif stresi azaltmak için antioksidanların kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (183).

İlhan ve ark. yaptığı iki araştırmada PTZ'yle sıçanlarda meydana getirilen epileptik nöbetlerde beyinde MDA düzeylerinin artış gösterdiği, SOD etkinliğinin değişmediği tespit edilmiştir (184)(185). Obay ve ark. yaptıkları bir araştırmada sıçanlarda PTZ'yle meydana getirilen epileptik nöbet modelinde nöbet geçiren hayvanların beyinde MDA düzeyinin kontrol gruplarına göre artış gösterdiğini; SOD, GSH ve CAT düzeylerinin azaldığını ortaya koymuştur (186). Erakovic ve ark.'nın yaptığı çalışmada tek doz uygulanan PTZ sonrasında beyinde SOD etkinliğinin kontrol gruplarına kıyasla anlamlı farklılığının olmadığı tespit edilmiştir. SOD etkinliğinde farklılık olmamasının oksidatif stres sonucunda enzimin aşırı aktivasyonu sebebiyle bozulması ve sonrasında kendi kendine düşüşüne bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (187). Akbaş ve ark. PTZ ile meydana getirdikleri epilepsi modelinde SOD etkinliğinin kontrol gruplarıyla kıyaslandığında karaciğer ve eritrositlerde düştüğü, CAT aktivitesininse eritrositlerde düşerken karaciğerde değişim göstermediğini belirlemişlerdir (188). Freitas ve ark. yaptığı araştırmada sıçanlarda pilokarpinle oluşturulmuş epileptik

nöbet modelinde hipokampusta nitrit ve MDA seviyelerinin yükseldiği fakat CAT ve SOD aktivitelerinin değişmediği belirlenmiştir (189). Nazıroğlu ve ark. yaptığı araştırmada PTZ'yle epilepsi nöbeti oluşturulan deney hayvanlarının beyin dokusunda MDA seviyelerinde kontrol grubuna göre artma olduğu belirtilmiştir (190). Devi ve ark. yaptığı bir derleme çalışmada farklı epilepsi modellerinin uygulandığı beyin dokusundaki oksidatif stres parametrelerini bir araya getirmiştir. Çalışmalarda CAT ve SOD aktiviteleriyle ilgili farklı sonuçlar olduğunu göstermiştir. Pilokarpinle meydana getirilen status epileptikus modelinde iki çalışmadan ilkinde CAT etkinliğinin düştüğü ikincisinde yükseldiği; lityum-pilokarpinle meydana getirilen status epileptikus modelindeki bir araştırmada CAT etkinliğinin düştüğü; FeCl₂'yle meydana gelmiş nöbet modelini barındıran bir araştırmada ise CAT etkinliğinin yükseldiği tespit edilmiştir. SOD etkinliğinin çoğu araştırmada yükseldiği belirlenmiş fakat PTZ'yle meydana gelen kindling modelini barındıran iki araştırmada ve elektroşokla epilepsi nöbeti başlatılan bir çalışmada SOD etkinliğinin düştüğü tespit edilmiştir (191). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında farklılıklar vardır. Bazı araştırmalar epileptik nöbet esnasında CAT, NO ve SOD seviyelerinin yükseldiği, bazıları sabit kaldığını, bazılarıysa düştüğünü ortaya koymaktadır. Bu farklılıklar çalışmalarda yer alan deneysel metodların farklı olmasından kaynaklanabilir. Yine oksidatif stres sonucu meydana gelen enzim aktivitesindeki artışın sonucun da enzimin bozulması sebebiyle azalabilir.

Oksidan ve antioksidanların etkilerini laboratuvarında ayrı ayrı ölçmek uzun sürecek bir işlem, maliyeti yüksek ve karmaşık teknikler gerektirmektedir (192). Plazmada oksidatif stres değişkenleri birbiriyle bağlantılıdır. Bu sebeple oksidatif stres parametrelerinin total ölçümü, bu değişkenlerin tek tek ölçümünden çok daha değerlidir (193). Birçok araştırmada oksidatif stres parametrelerinin kontrol gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olup bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamamız çalışılan materyallerin farklılığı (plazma/eritrosit), deney hayvanlarının sayısının farklılığı veya bizim çalışmamızda oksidatif stres parametreleri olarak total hesaplama yapmamızdan kaynaklanmış olabilir.

NTL, TTL ve disülfid değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemesi ketojenik diyet ve egzersizin bu parametreleri anlamlı etkilemediğini göstermiştir.

Tiyoller önemli antioksidan moleküllerinden biridir. Tiyol metabolizması birçok SSS fonksiyonlarının fizyolojisinde çok önemli bir rol oynayarak hücreler arasında sinyal iletiminin doğru bir biçimde devamını sağlar. Parkinson, alzheimer ve multiple skleroz gibi nörodejenerasyonla beraber seyir gösteren hastalıklarda normal olmayan tiyol-disülfid homeostazisi tespit edilmiştir (163)(162). Oksidatif stres sonucu meydana gelen tiyol-disülfid homeostazisindeki değişikliklerin tespit edilmesi çeşitli normal dışı biyokimyasal parametreler hakkında bilgi verebilir (163).

Serumdaki tiyol disülfid homeostazisi epilepsi hastası bireylerde çelişkilidir. Buradaki çelişkili sonuçların farklı epilepsi modellemelerinde deneysel ve klinik çalışmalar olması sebebiyle olabilir. Gümüştayla ve ark. yaptıkları total tiyol, nativ tiyol, disülfid anlamlı bir fark görülmemiştir (133). Elmas ve ark. nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinde bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir fark bulamamışlardır (194). Kurt ve ark. febril konvülsiyonlu hastalarla yapmış olduğu araştırmada ise bizim çalışmamıza benzer biçimde total tiyol ve nativ tiyol oranında anlamlı bir fark bulunmazken, bizden farklı şekilde disülfid oranı hasta grubunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur (195).

K^+ değerleri değerlendirildiğinde diazem+standart yemle beslenen grubun, ketojenik yem ve diazem+ketojenik yemle beslenen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunun görülmesi ketojenik yemle beslenmenin serum K^+ değerlerinde azalmaya neden olduğu olarak düşünülebilir.

Mg^{+2} , Ca^{+2} , Na^+ ve Cl^- değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemesi bu serum iyonlarını etkilemediğini göstermiştir.

Epilepsi ve eser element düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda epilepsili bireylerde eser element seviyelerinde farklılık olduğu, bu farklılığın nöbetlere yatkınlık durumu, nöbet gelişimi ve nöbetlerin sona ermesiyle ilgili olduğu belirlenmiştir. Epilepsi ve eser element seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma olmasına karşın bu çalışmalarda eser element seviyelerindeki değişikliklerin hastalığa yol açma mekanizması tam olarak

netleştirilememiştir. Eser element seviyelerindeki değişikliklerin vücuttaki oksidan/antioksidan dengeyi bozduğu bunun sonucunda membran lipid peroksidasyonunun meydana geldiği ve bunun ise epilepsi oluşmasına yol açabileceği öngörülmektedir (196)(197)(198)(199).

Litaratürde gösterilen egzersizin epilepsi hastalığı üzerine olumlu etkileri çalışmamızda da desteklenmiştir.

Ketojenik diyetle tedavi ilk olarak 1924 senesinde Peterman tarafınca dile getirilmiştir. Peterman ketojenik diyetin, epilepsili olan hastalarda epilepsi ataklarının sayısını ve şiddetini düşürdüğünü tespit etmiştir (200).

2008 senesinde Neal ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmalarında 2-16 yaşları arasındaki hastaları iki gruba ayırmıştır. 54 çocuk hasta ketojenik diyetle beslenirken 49 çocuk kontrol grubu belirlenmiştir. Ketojenik diyet uygulayan grupta ortalama nöbet sayıları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 3.ayda çalışmanın başına göre anlamlı seviyede düşmüştür. Ketojenik diyet grubunda bulunan çocukların %38'i %50'den fazla, %7'si ise %90'dan fazla nöbet azalımını gerçekleştirmiştir. Semptomatik fokal sendromlar veya semptomatik jeneralize arasında tedavinin etkisi açısından bir fark tespit edilememiştir (201).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Epilepsi, sık görülen nörolojik hastalıktır. Epilepside beyinde yer alan nöronlarda ani ve kontrolsüz boşalmalar meydana gelmekte bunun sonucunda da istemsiz kasılmalar, duyuşal değışiklikler ve bilinç değışiklikleri oluşur. Epilepsi hastalığının tedavisinde ilk akla gelen ilaç tedavisidir. Ancak yan etkileri sebebiyle ketojenik diyet uygulaması ilacın yan etkilerini azaltmaktadır. Egzersiz epilepsi hastalarının uzak durduğı konulardan biridir. Ancak ılımlı kısa süreli egzersiz epilepsi hastalığında olumlu etkiler ortaya koymaktadır.

Biz çalışmamızda deneysel olarak PTZ modeli ile oluşturduğumuz epilepsi hastalığı üzerine ketojenik diyetin ve egzersizin etkilerini incelemeyi amaçladık. Bu etkileri tespit etmek amacıyla davranış skorlaması, serum elektrolitleri, total oksidatif stres ve tiyol disülfid parametrelerine bakılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar bizlere epilepsi hastalığında ketojenik diyet ve egzersizin olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak çalışmamız epilepsi hastalığının tedavisinde ketojenik diyet ve egzersiz birlikte uygulamasının literatürdeki ilk örneğı olmasına rağmen elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirememekte çalışmamızın maalesef kısıtlı yanları olarak görülebilmektedir. Ketojenik diyet ve egzersiz birlikte uygulamasının uzun dönemdeki etkilerini inceleyebilmek amacıyla çok daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Dekker CF, van den Hurk TAM, van Nieuwenhuizen O. Does a preference for fatty foods prior to commencing treatment with the ketogenic diet predict the efficacy of this diet? 2010;19(7):421–5.
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ & Sander JW. Epilepsy in adults. The Lancet 2019; 393:689–701.
3. Shorvon SD. (2011). Introduction to the concept of symptomatic. The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children, 113.
4. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. Epilepsy Res. 2006;70:27–33.
5. Johannessen S, Graw L, Sillanpaa M, Tomson T, 1995. Intractable Epilepsy Wrightson Biomedical Publishing Ltd. UK.
6. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. (2006). Antiepileptic drug therapy in children. Swaiman's pediatric neurology, 5.
7. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2007;74(2–3):183–92.
8. Jakubus T, Michalska-Jakubus M, Łukawski K, Janowska A, Czuczwar SJ. Atherosclerotic risk among children taking antiepileptic drugs. Pharmacol Reports. 2009;61(3):411–23.
9. Uysal S. Epilepsi, spor, psikososyal yaşam Epilepsy, sports and psychosocial life. 2005;68–71.
10. Sierra-Paredes G, Soto-Otero R, Mendez-Alvarez E, Galan-Valiente J, Aguilar-Veiga E, Sierra-Marcuño G. Experimental spike-and-wave discharges induced by pentylenetetrazol and tolerance to repeated injections: an electrophysiological and biochemical study. Epilepsy Res. 1989;4(2):139–46.
11. Macdonald RL, Barker JL. Different Actions of Anticonvulsant and Anesthetic Barbiturates Revealed by Use of Cultured Mammalian Neurons. Science (80-). 1978;200(4343):775–7.
12. Lüttjohann A, Fabene PF, van Luijckelaar G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. Physiol Behav. 2009;98(5):579–86.
13. Erbaş O, Solmaz V, Aksoy D. Inhibitor effect of dexketoprofen in rat model of pentylenetetrazol-induced seizures. Neurol Res. 2015;37(12):1096–101.
14. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Models of experimental epilepsy. J Clin Exp Investig. 2011;2(1).
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676–85.
16. Bedner P, Steinhäuser C. Altered Kir and gap junction channels in temporal lobe epilepsy. Neurochem Int. 2013;63(7):682–7.
17. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. Epilepsy Behav. 2009;14(1):16–25.

18. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(6):861–76.
19. Prince DA, Connors BW. Mechanisms of epileptogenesis in cortical structures. *Ann Neurol.* 1984;16(S1):S59–64.
20. Kang J-Q, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med.* 2009;15(9):430–8.
21. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, et al. The role of neuronal GABAA receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett.* 2009;453(3):162–5.
22. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):212.
23. Teichgräber LA, Lehmann T-N, Meencke H-J, Weiss T, Nitsch R, Deisz RA. Impaired function of GABA B receptors in tissues from pharmacoresistant epilepsy patients. *Epilepsia.* 2009;50(7):1697–716.
24. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006;71(1):1–22.
25. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol.* 2003;476(1–2):3–16.
26. Ritzen A, Mathiesen JM, Thomsen C. Molecular Pharmacology and Therapeutic Prospects of Metabotropic Glutamate Receptor Allosteric Modulators. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 97(4), 202-213.
27. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics.* 2007;4(1):18–61.
28. Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MFM. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008;78(2–3):102–16.
29. Roshan-Milani S, Ferrigan L, Khoshnood MJ, Davies CH, Cobb SR. Regulation of epileptiform activity in hippocampus by nicotinic acetylcholine receptor activation. *Epilepsy Res.* 2003;56(1):51–65.
30. Zimmerman G, Njunting M, Ivens S, Tolner E, Behrens CJ, Gross M, et al. Acetylcholine-induced seizure-like activity and modified cholinergic gene expression in chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci.* 2008;27(4):965–75.
31. Kokaia M, Ferencz I, Leanza G, Elmer E, Metsis M, Kokaia Z, et al. Immunolesioning of basal forebrain cholinergic neurons facilitates hippocampal kindling and perturbs neurotrophin messenger RNA regulation. *Neuroscience.* 1996;70(2):313–27.
32. Ferencz I, Kokaia M, Keep M, Elmer E, Metsis M, Kokaia Z, et al. Effects of cholinergic denervation on seizure development and neurotrophin messenger RNA regulation in rapid hippocampal kindling. *Neuroscience.* 1997;80(2):389–99.
33. Silveira DC, Holmes GL, Schachter SC, Geula C, Schomer DL. Increased susceptibility to generalized seizures after immunolesions of the basal forebrain cholinergic neurons in rats. *Brain Res.* 2000;878(1–2):223–7.
34. Ferencz I, Leanza G, Nanobashvili A, Kokaia Z, Kokaia M, Lindvall O. Septal cholinergic neurons suppress seizure development in hippocampal kindling in rats: comparison with noradrenergic neurons. *Neuroscience.* 2001;102(4):819–32.
35. Craig LA, Hong NS, Kopp J, McDonald RJ. Reduced cholinergic status in hippocampus produces spatial memory deficits when combined with kainic acid induced seizures. *Hippocampus.* 2008;18(11):1112–21.

36. Hauser, W. Allen, Hesdorffer, Dale C and Epilepsy Foundation of America Epilepsy: frequency, causes, and consequences. Epilepsy Foundation of America; New York, NY: Demos, Landover, MD, 1990.
37. Rogathe JJ, Todd J, Hunter E, Walker R, Ngugi A, Newton C, et al. Growth parameters and childhood epilepsy in Hai District, Tanzania: a community-based study. *Epilepsy Res* 2014;108(8):1444-50.
38. Bertoli S, Cardinali S, Veggiotti P, Trentani C, Testolin G, Tagliabue A. Evaluation of nutritional status in children with refractory epilepsy. *Nutr J* 2006;5:14.
39. Engel J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796–803.
40. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. *J Hist Neurosci*. 2000;9(3):286–93.
41. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006–13.
42. Calcagnotto M, Baraban S. Animal Models of Epilepsy. In: Winn H, Kliot M, Brem H, editors. *Youmans Neurol. Surg.* 6th ed., Elsevier; 2011, p. 659–65.
43. Akdogan I, Goksin N. Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus. In: *Underlying Mechanisms of Epilepsy*. 2011;4:269-283.
44. Walker A, Johnson H. Convulsive factor in commercial penicillin. *Archives of Surgery*. 1945;50:69–79.
45. Curtis Dr, Duggan Aw, Felix D, Johnston Gar. Gaba, Bicuculline and Central Inhibition. *Nature*. 1970;226(5252):1222–4.
46. Macdonald RL, Olsen RW. GABA A Receptor Channels. *Annu Rev Neurosci*. 1994;17(1):569–602.
47. Kopeloff Lm, Barrera Se, Kopeloff N. Recurrent Convulsive Seizures In Animals Produced Immunologic And Chemical Means. *Am J Psychiatry*. 1942;98(6):881–902.
48. Bonvallet M, Dell P, Hugelin A. [Olfactory, gustatory, visceral, vagal, visual and auditory projections in the grey formations of the forebrain of the cat]. *J Physiol (Paris)*. 1952;44(2):222–4.
49. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1990;5(1):49–60.
50. Woodbury DM. Experimental models of status epilepticus and mechanisms of drug action. *Adv Neurol*. 1983;34:149–60.
51. Choi Dw, Koh Jy. Zinc And Brain Injury. *Annu Rev Neurosci*. 1998;21(1):347–75.
52. Rubio C, Rubio-Osornio M, Retana-Marquez S, Lopez M, Custodio V, Paz C. In Vivo Experimental Models of Epilepsy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2010;10(4):298–309.
53. Constantin RP, Constantin J, Pagadigorria CLS, Ishii-Iwamoto EL, Bracht A, de Castro CV, et al. Prooxidant activity of fisetin: Effects on energy metabolism in the rat liver. *J Biochem Mol Toxicol*. 2011;25(2):117–26.
54. Das J, Singh R, Sharma D. Antiepileptic effect of fisetin in iron-induced experimental model of traumatic epilepsy in rats in the light of electrophysiological, biochemical, and behavioral observations. *Nutr Neurosci*. 2017;20(4):255–64.

55. Loiseau H, Averet N, Arrigoni E, Cohadon F. The Early Phase of Cryogenic Lesions: An Experimental Model of Seizures Updated. *Epilepsia*. 1987;28(3):251–8.
56. Roux E, Borrel A. Tetanos cerebral et immunité contre le tetanos. *Ann Inst Pasteur*. 1898;12:225–30.
57. Carrea R, Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science*. 1962;137(3527):342–3.
58. Shinozaki H, Konishi S. Actions of several anthelmintics and insecticides on rat cortical neurones. *Brain Res*. 1970;24(2):368–71.
59. Delgado JR, Sevillano M. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1961;13(5):722–33.
60. Beyazçiçek E. Sıçanlarda Akut Ve Kronik Uygulanan Elajik Asidin Penisilin İle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi. 2017;52.
61. Jagannatha LS. Animal Models for Pre-Clinical Antiepileptic Drug Research. *Sci Technol Dev*. 2015;34(2):82–5.
62. Chen C-S, Gates GR, Bock GR. Effect of priming and tympanic membrane destruction on development of audiogenic seizure susceptibility in BALBc mice. *Exp Neurol*. 1973;39(2):277–84.
63. Toman JEP, Swinyard EA, Goodman LS. Properties of maximal seizures, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *J Neurophysiol*. 1946;9:231–9.
64. White HS. Preclinical Development of Antiepileptic Drugs: Past, Present, and Future Directions. *Epilepsia*. 2003;44:2–8.
65. Holmes GL. Animal model studies application to human patients. *Neurology*. 2007;69(Issue 24, Supplement 3):S28–32.
66. Löscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2002;50(1–2):105–23.
67. Sarkisian MR. Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy Behav*. 2001;2(3):201–16.
68. Abdallah DM. Anticonvulsant potential of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone in pentylenetetrazole-induced acute seizures and kindling in mice. *Brain Res*. 2010;1351:246–53.
69. McDonald T, Cervenka M. The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. *Brain Sci*. 2018;8(8):148.
70. VanItallie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: A feasibility study. *Neurology*. 2005;64(4):728–30.
71. Storoni M, Plant GT. The Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Treating Progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2015;2015:1–9.
72. McDonald TJW, Cervenka MC. Lessons learned from recent clinical trials of ketogenic diet therapies in adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(6):418–24.
73. Wheless JW. History and Origin of the Ketogenic Diet. In: *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004. p. 31–50.
74. Yudkoff M, Daikhin Y, Melø TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. The Ketogenic Diet and Brain Metabolism of Amino Acids: Relationship to the Anticonvulsant Effect. *Annu*

Rev Nutr. 2007;27(1):415–30.

75. Wheless JW. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children: Other Therapies. *Semin Pediatr Neurol*. 2010;17(3):190–4.
76. Swink TD, Vining EP, Freeman JM. The ketogenic diet: 1997. *Adv Pediatr*. 1997;44:297–329.
77. Jiang Y, Lu Y, Jia M, Wang X, Zhang Z, Hou Q, et al. Ketogenic diet attenuates spatial and item memory impairment in pentylenetetrazol-kindled rats. *Brain Res*. 2016;1646:451–8.
78. Wang S, Ding Y, Ding X-Y, Liu Z-R, Shen C-H, Jin B, et al. Effectiveness of ketogenic diet in pentylenetetrazol-induced and kindling rats as well as its potential mechanisms. *Neurosci Lett*. 2016;614:1–6.
79. Ziegler DR, Gamaro GD, Araújo E, Bassani MG, Perry MLS, Dalmaz C, et al. Nociception and locomotor activity are increased in ketogenic diet fed rats. *Physiol Behav*. 2005;84(3):421–7.
80. Murphy P, Likhodii S, Nylen K, Burnham WM. The antidepressant properties of the ketogenic diet. *Biol Psychiatry*. 2004;56(12):981–3.
81. Kim DY, Rho JM. The ketogenic diet and epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(2):113–20.
82. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304–17.
83. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res*. 2014;55(11):2211–28.
84. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*. 2011;52(3):e7–11.
85. Simeone TA, Simeone KA, Rho JM. Ketone Bodies as Anti-Seizure Agents. *Neurochem Res*. 2017;42(7):2011–8.
86. Kawamura MJ, Ruskin DN, Masino SA. Metabolic Therapy for Temporal Lobe Epilepsy in a Dish: Investigating Mechanisms of Ketogenic Diet using Electrophysiological Recordings in Hippocampal Slices. *Front Mol Neurosci*. 2016;9.
87. Roehl K, Sewak SL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(8):1279–92.
88. Coppola G, D’Aniello A, Messana T, Di Pasquale F, della Corte R, Pascotto A, et al. Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: First Italian experience. *Seizure*. 2011;20(7):526–8.
89. Tatli B, Cebeci AN, Ekici B. Dietary therapies for childhood epilepsy. *Türk Pediatr Arşivi*. 2013;48(4):275–80.
90. Dressler A, Stöcklin B, Reithofer E, Benninger F, Freilinger M, Hauser E, et al. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy—The Austrian experience. *Seizure*. 2010;19(7):404–8.
91. Kossoff EH, Dorward JL. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia*. 2008;49:37–41.
92. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005;65(11):1810–2.

93. Liu Y, Wang H-S. Medium-chain Triglyceride Ketogenic Diet, An Effective Treatment for Drug-resistant Epilepsy and A Comparison with Other Ketogenic Diets. *Biomed J.* 2013;36(1):9.
94. Liu YC. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia.* 2008;49:33–6.
95. Liu Y-MC, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: Growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(6):707–12.
96. Kossoff E, Wang H-S. Dietary Therapies for Epilepsy. *Biomed J.* 2013;36(1):2.
97. Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH, Nielsen H, Beniczky S. Danish study of a Modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: Can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet? *Seizure.* 2011;20(2):151–5.
98. Yoon J-R, Kim HD, Kang H-C. Lower fat and better quality diet therapy for children with pharmacoresistant epilepsy. *Korean J Pediatr.* 2013;56(8):327–31.
99. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(5):1118–26.
100. World Health Organization(WHO), Obesity and Overweight, 2017. [Internet]. [cited 2017] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
101. Arslan G, Uçar D, Soslu R, Tutkun E, Kayacan Y, Ayyıldız M, Ağar E. Hafif koşu bandı egzersizinin Pentilentetrazol (PTZ) enjeksiyonu ile oluşturulan kronik epilepsiye etkisi. *TFBD 38. Ulusal fizyoloji kongresi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, 2012.*
102. Nakken KO, Bjørholt PG, Johannessen SI, LoSyning T, Lind E. Effect of Physical Training on Aerobic Capacity, Seizure Occurrence, and Serum Level of Antiepileptic Drugs in Adults with Epilepsy. *Epilepsia.* 1990;31(1):88–94.
103. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2006;70:5–10.
104. Maguire J, Salpekar JA. Stress, seizures, and hypothalamic–pituitary–adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;26(3):352–62.
105. Howard MG, DiCarlo SE, Stallone JN. Acute exercise attenuates phenylephrine-induced contraction of rabbit isolated aortic rings. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(10):1102–7.
106. Balcıoğlu İ, Yılmaz Y. Spor ve nöroendokrin sistem, sport and neuroendocrine system. Review, *Türkiye Klinikleri J Sports Sci* 2013;5(1):39-47.
107. Vannucci Campos D, Lopim GM, da Silva DA, de Almeida AA, Amado D, Arida RM. Epilepsy and exercise: An experimental study in female rats. *Physiol Behav.* 2017;171:120–6.
108. Silva LFA, Hoffmann MS, Gerbatin R da R, Fiorin F da S, Dobrachinski F, Mota BC, et al. Treadmill Exercise Protects Against Pentylene-tetrazol-Induced Seizures and Oxidative Stress after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2013;30(14):1278–87.
109. Kola AZ (2021). Ratlarda egzersize bağlı probiyotik kullanımının oksidatif stres üzerindeki etkisi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü)
110. Sahin AM, Sonmez OF, Mengi M, Altan A, Toprak MS, Ekmekçi H, et al. Effects of Acute Exhaustive Exercise on Oxidant and Antioxidant System Parameters in Rats with Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus. *Turkish J Sport Med.* 2020;55(2):131–7.
111. Akil M, Gurbuz U, Bicer M, Sivrikaya A, Mogulkoc R, Baltaci AK. Effect of Selenium Supplementation on Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzymes, and Lactate Levels in Rats

- Immediately After Acute Swimming Exercise. *Biol Trace Elem Res.* 2011;142(3):651–9.
112. Biçer M, Ünsal S (2018). Akut yüzme egzersizi yaptırılan diyabetik sıçanlarda intraperitoneal çinko sülfat uygulamasının kas dokusundaki lipid peroksidasyonuna etkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 28(3).
 113. Cassilhas RC, Lee KS, Venâncio DP, Oliveira MGM, Tufik S, Mello MT. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. *Brazilian J Med Biol Res.* 2012;45(12):1215–20.
 114. Jung S, Ahn N, Kim S, Byun J, Joo Y, Kim S, et al. The effect of ladder-climbing exercise on atrophy/hypertrophy-related myokine expression in middle-aged male Wistar rats. *J Physiol Sci.* 2015;65(6):515–21.
 115. McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular Signaling Mechanisms Underlying Epileptogenesis. *Science's STKE.* 2006;2006(356):re12–re12.
 116. Kofuji P, Newman EA. Potassium buffering in the central nervous system. *Neuroscience.* 2004;129(4):1043–54.
 117. Pedley TA, Fisher RS, Futamachi KJ, Prince DA. Regulation of extracellular potassium concentration in epileptogenesis. *Fed Proc.* 1976;35(6):1254–9.
 118. D'Ambrosio R, Maris DO, Grady MS, Winn HR, Janigro D. Impaired K + Homeostasis and Altered Electrophysiological Properties of Post-Traumatic Hippocampal Glia. *J Neurosci.* 1999;19(18):8152–62.
 119. Gorji A, Köhling R, Straub H, Höhling J-M, Madeja M. Lowering the extracellular potassium concentration elicits epileptic activity in neocortical tissue of epileptic patients. *Eur J Neurosci.* 2001;13(3):639–40.
 120. Gorji A, Madeja M, Straub H, Köhling R, Speckmann E-J. Lowering of the potassium concentration induces epileptiform activity in guinea-pig hippocampal slices. *Brain Res.* 2001;908(2):130–9.
 121. McBain CJ, Traynelis SF, Dingledine R, et al. *Epilepsy: Models, Mechanisms, and Concepts.* Cambridge: Cambridge University Press, 1993: 437– 461.
 122. Moddel G, Gorji A, Speckmann E-J. Background potassium concentrations and epileptiform discharges. *Brain Res.* 2003;959(1):135–48.
 123. Zuckermann EC, Glaser GH. Hippocampal epileptic activity induced by localized ventricular perfusion with high-potassium cerebrospinal fluid. *Exp Neurol.* 1968;20(1):87–110.
 124. Traynelis SF, Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J Neurophysiol.* 1988;59(1):259–76.
 125. Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular Structure and Physiological Function of Chloride Channels. *Physiol Rev.* 2002;82(2):503–68.
 126. Treiman DM. GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:8–12.
 127. Cohen I, Navarro V, Duigou C, Miles R. Mesial temporal lobe epilepsy: A pathological replay of developmental mechanisms? *Biol Cell.* 2003;95(6):329–33.
 128. Yamamoto C, Kawai N. Seizure Discharges Evoked in Vitro in Thin Section from Guinea Pig Hippocampus. *Science* (80-). 1967;155(3760):341–2.
 129. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Vet Fakültesi Derg.* 2004;15(1):91–6.
 130. Zhu X, Dong J, Shen K, Bai Y, Zhang Y, Lv X, et al. NMDA receptor NR2B subunits

- contribute to PTZ-kindling-induced hippocampal astrocytosis and oxidative stress. *Brain Res Bull.* 2015;114:70–8.
131. Syed AR, Syed MA. Effect of piperine on pentylenetetrazole induced seizures, cognition and oxidative stress in mice. *African J Pharm Pharmacol.* 2015;9(12):433–9.
 132. Kovac S, Dinkova-Kostova A, Abramov A. The Role of Reactive Oxygen Species in Epilepsy. *React Oxyg Species.* 2016;1(1).
 133. Gümüşyayla Ş, Vural G, Bektaş H, Neşelioğlu S, Deniz O, Erel Ö. Evaluation of the dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with epilepsy. *J Turkish Epilepsi Soc.* 2016;22(3):86–92.
 134. Chuang Y-C. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in seizure-induced neuronal cell death. *Acta Neurol Taiwan.* 2010;19(1):3–15.
 135. Cock HR. The role of mitochondria and oxidative stress in neuronal damage after brief and prolonged seizures. *Progress in brain research.* 2002;135: 187-196.
 136. Kozalı Ş. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Tiyo/Disülfid Homeostazisi ve Perinatal Sonuçlara Etkisi, Sağlık Bilimleri Enst., Kadın Hastalıkları Doğum Kliniği, Uzmanlık tezi, İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2017.
 137. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol.* 2009;27(2):175–94.
 138. Giacco R, Clemente G, Cipriano D, Luongo D, Viscovo D, Patti L, et al. Effects of the regular consumption of wholemeal wheat foods on cardiovascular risk factors in healthy people. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(3):186–94.
 139. Moure A, Cruz JM, Franco D, Domínguez JM, Sineiro J, Domínguez H, et al. Natural antioxidants from residual sources. *Food Chem.* 2001;72(2):145–71.
 140. Brigelius-Flohé R. J. M. C. Gutteridge und B. Halliwell: Antioxidants in nutrition, health and disease. 143 Seiten, zahlreiche Abbildungen und Tabellen. Oxford University Press. Oxford, New York, Tokyo 1994. Preis: 15,95 £. *Food / Nahrung.* 1995;39(5–6):542–542.
 141. Buonocore G, Perrone S, Muraca M C. (2001). Free radicals and brain damage in newborns with hypoxic-ischemic lesion. *Annali dell'Istituto superiore di sanita,* 37(4), 527-535.
 142. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, Weiner CP. Beneficial impact of term labor: Nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):181–8.
 143. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Sci .* 2002;27(9):483–6.
 144. Kilinc K, Kilinc A. (2002). Oksijenin Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacetepe Tıp Dergisi,* 33, 100-118.
 145. Chaudière J, Ferrari-Iliou R. Intracellular Antioxidants: from Chemical to Biochemical Mechanisms. *Food Chem Toxicol.* 1999;37(9–10):949–62.
 146. Zhao J, Liu X-J, Ma J-W, Zheng R-L. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004;77(1–2):89–98.
 147. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002;18(10):872–9.
 148. Rose RC, Bode AM. Biology of free radical scavengers: an evaluation of ascorbate. *FASEB J.* 1993;7(12):1135–42.
 149. Halliwell B. Commentary: Vitamin C: Antioxidant or Pro-Oxidant In Vivo? *Free Radic Res.* 1996;25(5):439–54.

150. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro - oxidant under physiological conditions? *FASEB J.* 1999;13(9):1007-24.
151. Suh J, Zhu B-Z, Frei B. Ascorbate does not act as a pro-oxidant towards lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(10):1306-14.
152. Makarov VG, Makarova MN, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan.* 2005;74(1):10-3.
153. Burton GW. Antioxidant Action of Carotenoids. *J Nutr.* 1989;119(1):109-11.
154. MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem.* 1999;32(4):263-8.
155. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(11):1106-14.
156. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998;32(1):1-8.
157. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem.* 1998;44(6):1309-15.
158. Olney JW. Inciting Excitotoxic Cytocide Among Central Neurons. In 1986. p. 631-45.
159. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.
160. Yavuz Dd. Koah Atak Ve Stabil Dönem Hastalarında Tiyo-Disülfid Dengesizliği, Atak Belirteci Olarak Kullanılabilir Mi? 2017.
161. Pecorelli A, Natrella F, Belmonte G, Miracco C, Cervellati F, Ciccoli L, et al. NADPH oxidase activation and 4-hydroxy-2-nonenal/aquaporin-4 adducts as possible new players in oxidative neuronal damage presents in drug-resistant epilepsy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2015;1852(3):507-19.
162. Cremers CM, Jakob U. Oxidant Sensing by Reversible Disulfide Bond Formation. *J Biol Chem.* 2013;288(37):26489-96.
163. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
164. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013 Dec;65:244-53.
165. Ögün MN, Çetinkaya A, Beyazççek E. The effect of vortioxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(6):412-7.
166. Rico H, Gervas JJ, Hernández ER, Seco C, Villa LF, Revilla M, et al. Effects of alprazolam supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise. *Calcif Tissue Int.* 1999;65(2):139-42.
167. Kilinc E, Ankarali S, Ayhan D, Ankarali H, Torun IE, Cetinkaya A. Protective effects of long-term probiotic mixture supplementation against pentylene-tetrazole-induced seizures, inflammation and oxidative stress in rats. *J Nutr Biochem.* 2021 Dec;98:108830.
168. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
169. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol*

Psychiatry. 2009;33(6):1070–4.

170. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardio*. 2005;100(1):61–4.
171. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(41–42):563–6.
172. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med*. 2013;4(6):624–30.
173. Kayacan Y. Koşu Bandı Egzersizinin Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktiviteye Etkisi. 2013. Doktora Tezi, Samsun
174. Tutkun E, Ayyildiz M, Agar E. Short-duration swimming exercise decreases penicillin-induced epileptiform ECoG activity in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(4):382–9.
175. Arida RM, Scorza FA, Peres CA, Cavalheiro EA. The course of untreated seizures in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;34(2–3):99–107.
176. Arida RM, Scorza FA, dos Santos NF, Peres CA, Cavalheiro EA. Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats. *Epilepsy Res*. 1999;37(1):45–52.
177. Denio LS, Drake ME, Pakalnis A. The effect of exercise on seizure frequency. *J Med*. 1989;20(2):171–6.
178. Ravi Kiran T, Subramanyam MV V, Asha Devi S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2004;137(2):187–96.
179. Gündüz F, Sentürk UK, Kuru O, Aktekin B, Aktekin MR. The effect of one year's swimming exercise on oxidant stress and antioxidant capacity in aged rats. *Physiol Res*. 2004;53(2):171–6.
180. Kızılcı F, Kışal NF. Alp disiplini kayakçılarındaki sürat egzersizleri sonrası kan antioksidan düzeylerinin incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 2010;12(1):1-9.
181. Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1312–9.
182. Gackowski D, Speina E, Zielinska M, Kowalewski J, Rozalski R, Siomek A, et al. Products of oxidative DNA damage and repair as possible biomarkers of susceptibility to lung cancer. *Cancer Res*. 2003;63(16):4899–902.
183. Sánchez-Quesada JL, Homs-Serradesanferm R, Serrat-Serrat J, Serra-Grima JR, González-Sastre F, Ordóñez-Llanos J. Increase of LDL susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis*. 1995;118(2):297–305.
184. İlhan A, İraz M, Gürel A, Armutcu F, Akyol O. Caffeic Acid Phenethyl Ester Exerts a Neuroprotective Effect on CNS Against Pentylene-tetrazol-Induced Seizures in Mice. *Neurochem Res*. 2004;29(12):2287–92.
185. İlhan A, Aladag MA, Kocer A, Boluk A, Gürel A, Armutcu F. Erdosteine ameliorates PTZ-induced oxidative stress in mice seizure model. *Brain Res Bull*. 2005;65(6):495–9.
186. Obay BD, Taşdemir E, Tümer C, Bilgin HM, Atmaca M. Dose dependent effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model. *Peptides*. 2008;29(3):448–55.
187. Erakovic V. Pentylenetetrazol-induced seizures and kindling: changes in free fatty acids,

- superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int.* 2003;42(2):173–8.
188. Akbas SH, Yegin A, Ozben T. Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on the antioxidant enzyme activities, glutathione and lipid peroxidation levels in rat erythrocytes and liver tissues. *Clin Biochem.* 2005;38(11):1009–14.
 189. Freitas RM. The evaluation of effects of lipoic acid on the lipid peroxidation, nitrite formation and antioxidant enzymes in the hippocampus of rats after pilocarpine-induced seizures. *Neurosci Lett.* 2009;455(2):140–4.
 190. Nazıroğlu M, Kutluhan S, Yılmaz M. Selenium and Topiramate Modulates Brain Microsomal Oxidative Stress Values, Ca²⁺-ATPase Activity, and EEG Records in Pentylenetetrazol-Induced Seizures in Rats. *J Membr Biol.* 2008;225(1–3):39–49.
 191. Devi PU, Manocha A, Vohora D. Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researchers. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(18):3169–77.
 192. Horoz M, Aslan M, Koylu AO, Bolukbas C, Bolukbas FF, Selek S, et al. The relationship between leptin level and oxidative status parameters in hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2009;33(1):81–5.
 193. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yıldız A, Erel Ö, Yakut C. Romatizmal ve dejeneratif kalp kapak hastalarında doku ve plazma oksidatif stres indeksi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2008;36(8):536-540.
 194. Elmas B, Erel Ö, Ersavaş D, Yürümez Y. Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in children with simple febrile seizures. *Neurol Sci.* 2017;38(11):1969–75.
 195. Kurt ANC, Demir H, Aydın A, Erel Ö. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with febrile seizure. *Seizure.* 2018;59:34–7.
 196. Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2000;11(1):73–81.
 197. Hamed SA, Abdellah MM. Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients. *J Pharmacol Sci.* 2004;96(4):349–59.
 198. Hirate M, Takeda A, Tamano H, Enomoto S, Oku N. Distribution of trace elements in the brain of EL (epilepsy) mice. *Epilepsy Res.* 2002;51(1–2):109–16.
 199. Wojciak RW, Mojs E, Stanislawska-Kubiak M, Samborski W. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children. *Epilepsy Res.* 2013;104(1–2):40–4.
 200. Peterman Mg. The Ketogenic Diet In The Treatment Of Epilepsy. *Am J Dis Child.* 1924;28(1):28.
 201. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):500–6.