

**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI**



**RATLARDA MAKSİLLER EKSPANSİYONUN EPİLEPSİ
PATO FİZYOLOJİSİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

NEVİN HORASAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Serpil YILDIZ

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Musa BULUT

BOLU, TEMMUZ - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Nevin HORASAN tarafından hazırlanan “**RATLARDA MAKSİLLER EKSPANSİYONUN EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİNE ETKİSİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Disiplinlerarası Sinir Bilimleri Anabilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir. 10/07/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Serpil YILDIZ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Erol AYAZ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi

.....

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

.....

Üye
Doç. Dr. Ahmet YABALAK
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 Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %12 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için BAİBÜ Hayvan Araştırmaları Etik Kurulundan 05.10.2022 tarihli 2022/35 karar no ile etik izin alınmıştır.

Bolu AİBÜ Bilimsel Araştırmalar Proje (BAP) biriminden 2023-TDR-6.11.47-0002 nolu destek alınmıştır.

.....
NEVİN HORASAN

ÖZET

**RATLARDA MAKSİLLER EKSPANSİYONUN EPİLEPSİ
PATO FİZYOLOJİSİNE ETKİSİ
DOKTORA TEZİ
NEVİN HORASAN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SERPİL YILDIZ)
(İKİNCİ DANIŞMAN: DR. ÖĞRETİM ÜYESİ MUSA BULUT)
BOLU, TEMMUZ - 2024
XIV + 66**

Çalışmamızda maksiller ekspansiyon (ME) ile nazal kavite hacimleri artırılarak oksijenasyon sağlanan ratlarda penisilinle oluşturulan akut epilepsi modelinde; elektrokortikografi (ECoG) kayıtları ve serum örneklerinden elde edilen TAS (Total Antioksidan Seviye), TOS (Total Oksidan Seviye), OSİ (Oksidan Seviye İndeksi), İMA (İskemi Modifiye Albümin) düzeylerini karşılaştırarak ME'nin epilepsi patofizyolojisine etkisini araştırmayı amaçladık. 20-21°C'de, nisbi nemi %55-60 oranında olan, 12 saat karanlık-12 saat aydınlık ortamda ad libitum besleme yapılan 36 adet her biri 200-250 gr ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erkek sıçandan, her grup 9 hayvan olacak şekilde 4 grup (Kontrol, Epilepsi, ME, ME+Epilepsi) oluşturduk. Deneyin ilk günü iki gruba ksilazin/ketamin genel anestezisi altında ME apareyi uyguladık. 17. günü tüm grupların üreten anestezisi altında bazal kayıtlarının alınmasının ardından Epilepsi ile ME+Epilepsi grubuna intrakortikal penisilin, diğer iki gruba serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yaparak 180 dakika ECoG kayıtları aldık, intrakardiyak punksiyon yöntemiyle sakrafiye ettik. Elde edilen serumlardan TAS, TOS, İMA değerlerine baktık. ECoG kayıtlarının analizi için "LabChart8, ADInstrumentsPtyLtd, CastleHill, NSW, Avustralya" yazılım programı, İstatistiksel analizler için "IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 16" paket programı kullandık. ME+Epilepsi grubunda ortalama latans değeri Epilepsi grubundan daha yüksek bulunurken ilk 50 dakika ve son 40 dakika diken dalga sayılarının, ayrıca ilk 120 dakika diken dalga genliklerinin düştüğünü gördük. TAS, TOS, İMA değerlerinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark olmamakla beraber OSİ değerini Epilepsi grubunda Kontrol ve ME gruplarına kıyasla daha düşük bulduk. Sonuç olarak ME'nin penisilinle indüklenen akut epilepsi modelinde, epileptik nöbet eşiğini yükselttiğini, nöbet sıklığını ve nöbet şiddetini azalttığını tespit ettik.

ANAHTAR KELİMELER: Epilepsi Patofizyolojisi, Maksiller Ekspansiyon, Rat, Elektrokortikografi

ABSTRACT

THE EFFECT OF MAXILLARY EXPANSION ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF EPILEPSY IN RATS

PHD THESIS

NEVİN HORASAN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERDISCIPLINARY NEUROSCIENCE

(SUPERVISOR: PROF. DR. SERPİL YILDIZ)

(CO-SUPERVISOR: DR LECTURER MUSA BULUT)

BOLU, JULY 2024

XIV + 66

In our study in the penicillin-induced acute epilepsy model in rats in which oxygenation was achieved by increasing nasal cavity volumes with maxillary expansion (ME); TAS (Total Antioxidant) obtained from electrocorticography (ECoG) records and serum samples Level), TOS (Total Oxidant Level), OSI (Oxidant Level) we aimed to investigate the effect of ME on the pathophysiology of epilepsy by comparing IMA (Ischemia Modified Albumin) levels. At conditions of 12 hours of darkness-12 hours of brightness, 20-21°C, 55-60% of relative humidity, 36 ad libitum fed Wistar Albino male breeds, each weighing 200-250 g, 8-10 weeks old, were collected. Each group consisting of 9 animals were formed in 4 groups (Control, Epilepsy, ME, ME+Epilepsy). On the first day of experiment we implemented ME appliance under xylazine/ketamine general anesthesia to two groups. On the 17th day, after taking basal records under urethane anesthesia for all the groups, we injected intracortical penicillin to Epilepsy with ME+Epilepsy group and physiological saline (SF) to the other two groups. We took ECoG records for 180 minutes, and sacrificed by puncture method. We checked TAS, TOS, IMA values from serums. For analysing ECoG records we used “LabChart8, ADInstrumentsPtyLtd, CastleHill, NSW, Australia” software program and for Statistical analyzes we used “IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16” package program. While the average latency value in the ME+Epilepsy group was observed higher than the Epilepsy group, the spike wave numbers in the first 50 minutes and in the last 40 minutes and spike wave amplitudes in the first 120 minutes were observed to decrease. Whereas there are no significant statistical difference between the groups at TAS, TOS, IMA values, the OSI value in the Epilepsy group was observed lower, compared to the Control and ME groups. As a conclusion, we detected that ME increased the epileptic seizure threshold but reduced the seizure frequency and seizure severity under the penicillin induced acute epilepsy model.

KEYWORDS: Epilepsy Pathophysiology, Maxillary Expansion, Rat, Electroencephalography

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	2
2.1 Epilepsi	2
2.1.1 Tanımı ve Tarihsel Yaklaşım	2
2.1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.1.3 Epilepsi ve Toplumsal Yük	2
2.1.4 Araştırma ve İnovasyonun Rolü	2
2.2 Epilepsi Nöbetleri ve Çeşitleri.....	3
2.2.1 Epilepsi Nöbetlerinin Tanımlanması	3
2.2.2 Nöbet Sınıflandırması.....	3
2.2.3 Nöbetlerin Etiyolojisi ve Tetikleyicileri	3
2.2.4 Nöbetlerin Tanı ve Değerlendirilmesi	4
2.3 Epilepsi Patofizyolojisi	4
2.3.1 Epilepsinin Moleküler ve Hücrel Temelleri.....	4
2.3.2 Beyin Hasarı ve Epileptogenez.....	4
2.3.3 Nöroinflamasyon ve Epileptogenez.....	4
2.3.4 Oksidatif Stres ve Epileptogenez.....	6
2.3.5 Thiol Disülfid Mekanizması ve Oksidatif Stres	7
2.3.6 Oksidatif Stres Ölçümü	8
2.3.7 İskemi Modifiye Albümin (İMA).....	10
2.4 Epilepsi Hastalarında Görülen Sendromlar	11
2.5 Epilepside Üst Solunum Yolu Direnci, Uyku Problemleri ve Hipoksi ...	12
2.6 OUAS'ın Tedavi Yaklaşımları ve Yönetim Stratejileri	12
2.7 Hızlı Üst Çene Genişletmesi (RME)	13
2.7.1 Fizyolojik Temeller	14
2.7.2 Biyomekanik Süreçler	14
2.7.3 RME- Tedavi Protokolleri ve Değerlendirme	15
2.7.4 RME- Klinik Sonuçlar ve Komplikasyonlar	16
2.7.5 RME- Uygulama Örnekleri ve Araştırma	17
2.8 Hızlı Maksiller Ekspansiyon Hücrel Yanıtları ve Oksidatif Stres	18
2.8.1 İnsan ve Hayvan Modellerinde Gözlemlenen Bulgular	18
2.9 Maksiller Ekspansiyonun Solunum Yolları Üzerine Etkisi.....	20
2.9.1 Anatomi ve Fonksiyonel İlişki	20
2.9.2 Maksiller Ekspansiyon ve Hava Yolu Genişlemesi	20
2.10 RME-Epilepsi-Üst Havayolu.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

3.1 Deney Hayvanları	25
3.2 Deney Grupları	25
3.3 Deney Gruplarına Uygulanacak İşlemlerin Hazırlanışı.....	27
3.3.1 ME Apareyinin Hazırlanışı.....	27
3.3.2 Uygulanacak İlaçların Hazırlanışı	27
3.4 Deney Uygulamaları.....	28
3.4.1 Genişletme Apareyinin Uygulanması.....	28
3.4.2 Epilepsi Modelinin Oluşturulması.....	30
3.4.3 Tüm Grupların ECoG Kayıtlarının Alınması	32
3.4.4 Tüm Grupların Kan Örneklerinin Alınması	33
3.5 Biyokimyasal Değerlendirme	33
3.6 İstatistik.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR.....	58

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1. Deney Protokolü.....	28
Şekil 3.2. Cerrahi Prosedür.....	30
Şekil 4.1. Gruplar Arası Bazal Aktivite ve Latens Süreleri Karşılaştırması.....	38
4.1.A. Gruplar Arası Bazal Aktivite Karşılaştırması.....	38
4.1.B. Gruplar Arası Latens Süreleri Karşılaştırması.....	38
Şekil 4.2. Gruplar Arası Diken-Dalga Sayılarının Karşılaştırması.....	41
Şekil 4.3. Grupların Tüm Periotlarda Diken-Dalga Sayılarının Karşılaştırılması Çubuk Grafiği.....	42
Şekil 4.4. Gruplar Arası Diken Dalga Genliklerinin Karşılaştırması.....	44
Şekil 4.5. Grupların Tüm Periotlarda Diken-Dalga Genliklerinin Karşılaştırılması Çubuk Grafiği.....	45
Şekil 4.6.1. Gruplar Arası Biyokimyasal Analiz Karşılaştırması Kutu Grafiği.....	47
Şekil 4.6.2. Gruplar Arası Biyokimyasal Analiz Karşılaştırması Sütun Grafiği...	48

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Deney Grupları.....	25
Tablo 3.2. Deney Gruplarına Uygulanan İlaçlar.....	27
Tablo 4.1. Gruplar Arası Bazal Aktivite Düzeyleri Karşılaştırması.....	37
Tablo 4.2. Gruplar Arası Epilepsi Başlangıç Latansları Karşılaştırması.....	38
Tablo 4.3. Grupların Diken-Dalga Sayılarının Tüm Periyotlarda Karşılaştırması.....	39
Tablo 4.4. Grupların Diken-Dalga Genlik Değerlerinin Tüm Periyotlarda Karşılaştırması.....	43
Tablo 4.5. Gruplar Arası Biyokimyasal Analiz Karşılaştırması.....	48

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1. Genişletme Apareyinin Hazırlanışı.....	27
Fotoğraf 3.2. Genişletme Apareyinin Uygulanması.....	29
Fotoğraf 3.3. Deneyin 5. Günü Üst Çene Genişlemesinin (ME) Gerçekleşmesi...	29
Fotoğraf 3.4. Deneyin 17. Günü Pekiştirme Tedavisinin Tamamlanması.....	29
Fotoğraf 3.5. Tüm Ratların Kafatası Kemiğinin Uzaklaştırılması.....	31
Fotoğraf 3.6. Elektrotların Yerleştirilmesi.....	31
Fotoğraf 3.7. Penisilin Enjeksiyonu ve ECoG Kayıtlarının Alınması.....	32
Fotoğraf 3.8. İntrakardiyak Ponksiyon Yöntemiyle Kan Örneklerinin Alınması, Serum Örneklerinin Elde Edilmesi.....	34
Fotoğraf 4.1. Bazal Kayıt Örnekleri.....	35
Fotoğraf 4.2. Bazal Kayıta Rastlanan Epileptik Aktivite.....	35
Fotoğraf 4.3. Epilepsi Grubundan Alınan Bazal ve İlk 10 dk'lık Kayıt (1. Peryot)36	
4.3.A. Penisilin Enjeksiyonu Öncesi Bazal Kayıt.....	36
4.3.B. Penisilin Enjeksiyonu Sonrası Latans Dönemi.....	36
4.3.C. Üçüncü Dakikada Görülen İlk Epileptiform Aktivite.....	36
4.3.D. Latans Sonrası Alınan 7 Dk'lık Kayıt (1. Peryot Sonuna Kadar).....	36
Fotoğraf 4.4. Tüm Gruplar İçin ECoG Kayıt Örneği.....	37
Fotoğraf 4.5. Epilepsi Grubu ile ME+Epilepsi Grubu ECoG Kayıtlarının İlk Beş Periot (İlk 50 dk) ve Son Beş Periot (Son 50 dk) için Karşılaştırması.....	46

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABSU	: Absorbans Ünite
ACB	: Albumin Kobalt Bağlama
AED	: Antiepileptik İlaç
AHI	: Apne-Hipopne İndeksi
AMI	: Akut Miyokard Infarktüsü
BAP	: Bilimsel Araştırmalar Proje
BiPAP	: Bi-Level Pozitif Hava Yolu Basıncı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBCT	: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNPH	: Dinitrofenilhidrazin
ECoG	: Elektrokortikografi
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GPx	: Glutatyon Peroksidaz
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
H2O2	: Hidrojen Peroksit
IC	: İntrakortikal
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Ligi
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IMA	: İskemi Modifiye Albümin
IQR	: Interquartile Range (Çeyrekler Arası Aralık)
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
MDA	: Malondialdehit
ME	: Maksiller Ekspansiyon
MPA	: Minör Fiziksel Anomali
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi

NO	: Nitrik Oksit
ORAC	: Oksijen Radikal Absorpsiyon Kapasitesi
OSA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
OSİ	: Oksidan Seviye İndeksi
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
P	: Peryot
PAP	: Pozitif Hava Yolu Basıncı
RME	: Hızlı Maksiller Genişletme
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RPE	: Hızlı Palatal Genişletme
SF	: Serum Fizyolojik
-SH	: TiyoL Grupları
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
S-S	: Disülfid Bağları
SUDEP	: Epilepside Beklenmedik Ani Ölüm
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TEAC	: Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasite
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
TOS	: Total Oksidan Seviye
VMP	: Dikey Mandibular Pozisyon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
4-HNE	: 4-hidroksinonenal
8-oxoG	: 8-Oksoguanin

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında tüm desteğini, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen tez danışmanım Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serpil YILDIZ Hocama, Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU Hocama ve ikinci tez danışmanım Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Musa BULUT Hocama sonsuz teşekkürler ediyorum. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Disiplinlerarası Sınır Bilimleri Anabilim Dalı'nda eğitimim boyunca hiçbir emeklerini esirgemeyen, bilgilerinden istifade ettiğim ayrıca tez çalışmalarım esnasında görüşleri ve tecrübeleri ile beni destekleyen değerli hocalarım Prof. Dr. Erol AYAZ ve Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA hocalarıma ve her türlü desteğini gördüğüm, derin bilgi, tecrübe ve geniş ufkuyla bana pek çok katkıda bulunan Prof. Dr. Şerif DEMİR Hocam başta olmak üzere tez savunma sınavımda bulunan hocalarıma, Dr. Öğretim Üyesi Hayriye SOYTÜRK Hocama, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma teşekkürlerimi bir borç biliyorum. Deney çalışmalarım esnasında sabırla sorularıma cevap veren Dr. Öğretim Üyesi İbrahim Ethem TORUN'a, Enes EĞİLMEZ'e ve Mücahit ÇAKMAK'a teşekkür ediyorum. Bursa Nilüfer Ağız ve Diş Sağlığı Eski Başhekim Merhum Dt. Oktay Kahveci'ye, benim için fedakarlık gösteren çalışma arkadaşlarıma, bana desteklerini esirgemeyen tüm doktora program arkadaşlarıma ve Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırmaları Merkezi çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Doktora eğitimim süresince kendileriyle olmaktan çaldığım zamanlara rağmen desteklerini asla esirgemeyen eşim Bilge Serhan HORASAN'a, kızlarım Zeynep Nur HORASAN ve Zehra HORASAN'a ve ömrüm boyunca her ihtiyacımda olduğu gibi doktora eğitimim esnasında da gerek destek ve gerekse yokluğumu aileme hissettirmeme azmi ve emeği ile gözümü arkada bıraktırmayan annem Saime AYDIN'a, babam Selahatdin AYDIN'a ve kardeşim Hakan AYDIN'a teşekkür ediyorum.

Projeme destekleri için (proje no: 2023-TDR-6.11.47-0002) Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Rektörlüğü, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ediyorum.

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin farklı nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda epileptogenezde beyin dokusundaki inflamatuvar mekanizmaların rolü üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda, oksidatif stresin de epilepsiye neden olduğuna, ayrıca epilepsinin ve antiepileptik ilaçların da oksidatif stres üzerine etkisi olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. Önemli oksidatif stres mekanizmalarından bir tanesi de tiol disülfid mekanizmasıdır. Total Oksidan Seviye (TOS), tüm vücuttaki oksidatif stres düzeyini göstermektedir. Bu nedenle, oksidan radikallerin ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha değerlidir. Antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçümü yapılabilmekle birlikte, vücuttaki endojen ve eksojen antioksidan moleküller bir arada sinerjistik olarak etki gösterdiği için, Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümü yapılması önerilmektedir. İskemi Modifiye Albümin (İMA), insan serum albümini memelilerde en fazla bulunan proteinlerden birisidir. Sinir sistemini etkileyen patolojilerde de artan oksidatif stresle İMA'nın arttığı gösterilmiştir. Üst Çene Genişletmesi [Maksiller Ekspansiyon-(ME)], transversal yönde maksiller yetersizliklerin düzeltilmesinde sıklıkla kullanılan bir ortodontik tedavi şeklidir. Maksiller darlıkla karakterize hastalarda genellikle solunum yolu darlığına da rastlanmaktadır. Araştırmacılar çalışmalarında hızlı üst çene genişletmesinden sonra havayolunda artış olduğunu bildirmişlerdir. Epilepsi hastalarına bazı sendromlar eşlik eder. Bu sendromların bir kısmında dentofasiyal ve kraniyofasiyal anamaller ile birlikte üst solunum yolu direncinde artma, uyku problemleri ve hipoksi gelişir. Sonuç olarak; oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşur ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar. Epilepsi patofizyolojisinin temelinde hipoksi, oksidatif stres rol oynadığı gibi, epilepsi hastalarında sıkça görülen dentofasiyal anomali ve üst solunum yolu yüksek rezistansı hipoksiye neden olarak nöbet sıklığının artmasına sebep olmaktadır. Bu çalışmada; ME ile nazal kavite hacimleri artırılarak oksijenasyon sağlanan ratlarda oluşturulan epilepsi modelinde; ME'un, epilepsi nöbetleri esnasında görülen elektrofizyolojik değerlendirme ile nöbet üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda patofizyolojik değişimlere etkisini araştırmak için TAS, TOS, OSİ ve İMA düzeylerini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Tanımı ve Tarihsel Yaklaşım

Epilepsi, insan sağlığını etkileyen en eski ve en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, epilepsi dünya genelinde yaklaşık 50 milyon insanı etkilemekte ve nörolojik bozukluklar arasında inme sonrası en yaygın ikinci hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Epilepsi, sınırları ve kültürleri aşan bir sağlık sorunu olup, sosyoekonomik statü veya coğrafi konumdan bağımsız olarak bireyleri etkileyebilir (2). Epilepsinin tarih boyunca birçok farklı şekilde anlaşıldığı ve tedavi edildiği bilinmektedir. Antik metinlerde tanrıların bir laneti veya şeytani bir etki olarak görülen bu hastalık, modern tıpta nöronal hiper-eksitabilite ve senkronize nöronal deşarjlar sonucu ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanmaktadır (3).

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir nörolojik durumdur. Nöbetler, beyindeki anormal elektriksel aktivite nedeniyle ortaya çıkar ve klinik prezentasyonları büyük oranda heterojendir (4, 5).

2.1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Epilepsinin görülme sıklığı ve dağılımı; yaş, cinsiyet, etnik köken ve coğrafi konuma göre değişkenlik gösterir. Risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, beyin hasarı, enfeksiyonlar, ve metabolik bozukluklar (6) ile birlikte sosyal faktörler ve çevresel etkenlerin epileptogenezdeki rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır (7).

2.1.3 Epilepsi ve Toplumsal Yük

Epilepsi, yalnızca tıbbi bir sorun olmanın ötesinde, hastalar ve bakım verenler için psikolojik, sosyal ve ekonomik zorluklara yol açar. Stigma ve ayrımcılık, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilir ve bireylerin toplum içindeki entegrasyonunu engelleyebilir (8).

2.1.4 Araştırma ve İnovasyonun Rolü

Son yıllarda, moleküler biyoloji ve nörobilim alanlarındaki ilerlemeler, epilepsinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavisine katkıda bulunmuştur. Bu ilerlemeler, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesine, cerrahi tekniklerin iyileştirilmesine ve hastalığın yönetiminde yaşam tarzı değişikliklerinin öneminin artmasına yol açmıştır (9).

2.2 Epilepsi Nöbetleri ve Çeşitleri

2.2.1 Epilepsi Nöbetlerinin Tanımlanması

Epilepsi nöbetleri, beyindeki anormal elektriksel aktivite nedeniyle ortaya çıkan geçici klinik olaylardır. Bu olaylar, duyuşsal, motor, bilişsel veya duygusal fonksiyonlarda değişikliklere yol açabilir ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir (4, 10).

2.2.2 Nöbet Sınıflandırması

Modern sınıflandırma sistemleri, nöbet tiplerini başlangıç yerine ve yayılımına göre ayırt eder. Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Ligi (ILAE) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) son güncellemelerine göre, nöbetler genel olarak fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı olarak üç ana kategoriye ayrılmıştır (10, 11).

a. Fokal Nöbetler

Fokal nöbetler, beyin korteksinin belirli bir bölgesinden kaynaklanır. Fokal nöbetler kendi içinde bilinç durumuna göre bilinçli ya da farkındalığın korunduğu (fokal bilinçli) ve bilinçsiz ya da farkındalığın bozulduğu (fokal bilinçsiz) nöbetler olarak ikiye ayrılır. Ayrıca, motor ve non-motor semptomlar ile karakterize edilebilirler (5, 12, 13).

b. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler, beyin korteksinin her iki yarımküresinde de başlar ve hızla yayılır. Bu nöbetler tipik olarak bilincin kaybıyla yani farkındalığın başlangıçtan itibaren bozulmasıyla ilişkilidir ve tonik-klonik, absans, myoklonik, atonik ve tonik nöbetler gibi çeşitli biçimler alabilir (14, 15).

c. Bilinmeyen Başlangıçlı Nöbetler

Bazı nöbetlerin başlangıç noktası belirlenemez veya gözlemlenemez. Bu nöbetler, genellikle bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılır ve tedavi yaklaşımları bu belirsizliği dikkate alarak uygulanır (5, 15).

2.2.3 Nöbetlerin Etiyolojisi ve Tetikleyicileri

Epilepsi nöbetlerinin ortaya çıkışında genetik, yapısal, metabolik ve bilinmeyen etiyolojik faktörler rol oynayabilir. Nöbet tetikleyicileri arasında uykusuzluk, açlık, stres, alkol kullanımı, bazı ilaçlar ve hatta spesifik duyuşsal uyarımlar bulunabilir (16, 17).

2.2.4 Nöbetlerin Tanı ve Değerlendirilmesi

Nöbetlerin tanı ve değerlendirilmesi; hasta öyküsü, elektroensefalografi (EEG) kayıtları ve görüntüleme çalışmaları gibi çeşitli yöntemlerle yapılır. Tanı süreci, nöbetlerin doğru sınıflandırılmasını ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesini sağlamak için kritik öneme sahiptir (10, 18).

2.3 Epilepsi Patofizyolojisi

2.3.1 Epilepsinin Moleküler ve Hücresel Temelleri

Epilepsi patofizyolojisinde farklı patofizyolojik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır: Sitotoksisite, eksitotoksisite, inflamasyon, oksidatif stress, apoptoz gibi karmaşık bir moleküler ve hücre mekanizmaları dizisi vardır (19). Epilepsi, çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmaların etkileşimiyle karakterize bir hastalıktır. Nöronal hiper-eksitabilite ve aşırı senkronizasyon, epileptik nöbetlerin temelinde yatan anahtar süreçlerdir (20-22). Son yıllarda, genetik mutasyonların, iyon kanallarının işlev bozukluğunun ve nörotransmitter sistemlerindeki dengesizliklerin epileptogenezde rol oynadığı belirlenmiştir (23-25). Sinaptik İletim ve iyon kanallarındaki değişiklikler, özellikle sodium, kalsiyum ve potasyum kanallarındaki mutasyonlar, nöbetlerin oluşumunda ve epilepsinin gelişiminde merkezi bir rol oynar. Bu mutasyonlar, nöronların aşırı uyarılabilirliğine yol açar ve nöbet eşiğini düşürür (26, 27). Ayrıca, GABAergik ve glutamaterjik sinaptik iletimdeki dengesizlikler de epileptik aktiviteyle ilişkilendirilmiştir (28, 29).

Epilepsinin genetik yönleri, özellikle ailevi formlarda dikkate değerdir. Son yıllarda, genetik varyasyonların ve nadir mutasyonların, epileptik nöbetlerin patofizyolojisi üzerinde etkili olduğu tanımlanmıştır (30-32). Bu genetik değişiklikler hem monogenik epilepsi formlarında hem de karmaşık epileptik bozukluklarda rol oynar.

2.3.2 Beyin Hasarı ve Epileptogenez

Beyin hasarı; enfeksiyonlar, travma, inme veya tümörler gibi çeşitli nedenlerle meydana gelebilir ve epileptogenez için bir tetikleyici olabilir (33, 34). Beyin hasarından sonraki dönemde, epilepsi gelişimi için kritik bir pencere vardır ve bu süreç, epileptik nöbetlerin başlamasında kilit bir dönemi temsil eder.

2.3.3 Nöroinflamasyon ve Epileptogenez

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gerek deneysel modeller ve gerekse insan beyin dokusundan elde edilen veriler epilepside inflamasyonun rolünü

göstermektedir. Beyindeki kronik inflamasyon, beyin dokusunun hiperekstabilisine neden olup tekrarlayıcı epileptik nöbetlere sebep olmaktadır ancak epilepside inflamatuvar süreci başlatan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. İnflamasyonun rolü hakkındaki bilgiler arttıkça hastalığın tedavisinde spesifik anti inflamatuvar ilaçların kullanımı ve yeni tedavi yaklaşımları da gündeme gelebilecektir (19). Nöroinflamasyon, epilepsinin gelişimi ve ilerlemesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olan patofizyolojik bir süreçtir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamatuvar süreçlerin, epileptik nöbetlerin ve epileptogenezin temel mekanizmalarını nasıl etkilediğini ortaya koymaktadır (35). Nöroinflamasyon, epileptogenezin önemli bir yönüdür ve mikroglia aktivasyonu, astrositik reaksiyonlar ve proinflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyleri ile karakterize edilir (36-38). Nöroinflamatuvar süreçler, nöbet oluşumunu ve ilerleyen epilepsiyi tetikleyebilir ve bu süreçlerin modülasyonu, potansiyel tedavi stratejileri için önemli hedefler oluşturur (39-41).

a. Nöroinflamasyonun Moleküler Yönleri

Nöroinflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin artmış seviyeleri ile karakterizedir. Bu mediatörler, mikroglialar ve astrositler gibi glial hücreler tarafından üretilir ve nöronların aşırı uyarılabilirliğini artırarak nöbetlere katkıda bulunabilir (42, 43).

b. İnflamatuvar Mediatörler ve İyon Kanalları

Proinflamatuvar sitokinlerin, iyon kanallarının fonksiyonlarını modüle ederek nöronal hiper-eksitabiliteyi nasıl teşvik ettiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Örneğin, interleukin-1 beta (IL-1 β) gibi sitokinler, glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna ve sodyum ve kalsiyum kanallarının disfonksiyonuna yol açarak nöbet eşiğini düşürebilir (19).

c. Bağışıklık Hücreleri ve Nöroinflamasyon

Mikrogliaların ve infiltratif immün hücrelerin epileptik beyindeki rolü üzerine yapılan araştırmalar, bu hücrelerin aktive olduğunda nöroinflamatuvar süreçleri başlatabileceğini ve sürdürebileceğini göstermiştir. Aktive mikroglia ve makrofajlar, nöroinflamasyonun sürdürülmesinde ve nöbetlerin şiddetlenmesinde önemli roller oynar (42).

d. Nöroinflamasyonun Epileptogenezdeki Rolü

Epileptogenez sırasında nöroinflamasyonun rolü, deneysel modellerde ve epilepsi hastalarında yapılan çalışmalarla giderek daha iyi anlaşılmaktadır.

Özellikle, temporal lob epilepsisi (TLE) ve diğer refrakter epilepsi formlarında nöroinflamasyonun kritik bir etken olduğu düşünülmektedir (39, 44).

e. Nöroinflamasyonun Tedaviye Etkisi

Nöroinflamasyonu hedefleyen terapötik yaklaşımlar, antiepileptik ilaçlarla birlikte veya tek başına kullanıldığında nöbet kontrolünde potansiyel faydalar sunabilir. İnflamasyonu modüle eden ilaçlar ve biyolojik ajanlar, epilepsinin tedavisindeki yeni stratejiler arasında yer almaktadır (45).

2.3.4 Oksidatif Stres ve Epileptogenez

Son yıllarda yapılan çalışmalar; oksidatif stresin epilepsiye neden olduğunu epilepsinin ve antiepileptik ilaçların da oksidatif stres üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Beyin, epilepsi gibi hastalıklardan etkilendiğinde; mikroglia hücreleri aktive olur. Mikroglialar, merkezi sinir sistemi (MSS)'nin primer bağışıklık hücreleridir. Aşırı aktivasyonu ile serbest radikaller olan reaktif oksijen türleri (ROS) gibi büyük miktarlarda inflamatuvar moleküller üretirler ve nöronal hastalıkların gelişimine neden olabilirler. Ayrıca bazı antioksidan moleküllerin ROS'u temizleyerek proinflamatuvar mediatörlerin seviyelerini azalttığı da bildirilmiştir (46).

Oksidatif stress, serbest radikallerin ve ROS'ların hücresel hasar oluşturacak şekilde aşırı üretilmesi durumudur. Epilepsiyle ilişkili nöronal hasarda oksidatif stresin rolü, son on yılda giderek daha fazla dikkat çeken bir araştırma konusu olmuştur (47, 48).

a. Oksidatif Stresin Nöronal Hasar Mekanizmaları

Oksidatif stress; lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein oksidasyonu gibi çeşitli yollarla nöronal hasara yol açabilir. Bu süreçler, epileptik nöbetlerin sıkça tekrarlanması sonucu ağırlaşabilir ve nörodejeneratif süreçlere katkıda bulunabilir (49, 50).

b. Antiepileptik İlaçlar ve Oksidatif Stres

Bazı antiepileptik ilaçların (AED) oksidatif stresi artırabileceği veya azaltabileceği konusunda kanıtlar bulunmaktadır. İlaçların pro-oksidatif veya antioksidatif özellikleri, tedavinin uzun süreli etkileri üzerinde önemli bir rol oynayabilir (51, 52).

c. Biyobelirteçler Olarak Oksidatif Stres Parametreleri

Serum ve beyin dokusundaki oksidatif stres parametreleri, epilepsinin biyobelirteçleri olarak kullanılabilir. Lipid hidroperoksitler, nitrik oksit

metabolitleri ve glutasyon seviyeleri gibi oksidatif stres göstergeleri, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtı ile ilişkili olabilir (53).

d. Oksidatif Stresin Epileptogenezdeki Rolü

Oksidatif stresin epileptogenezdeki rolü, özellikle pediatrik ve genetik epilepsi modellerinde yoğun olarak incelenmiştir. ROS'un nöroinflamatuvar süreçleri tetiklediği ve nöbetlerin başlamasında ve sürdürülmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (54).

e. Antioksidatif Tedavilerin Potansiyeli

Antioksidatif terapiler, özellikle refrakter epilepside alternatif tedavi yolları olarak araştırılmaktadır. Nöroprotektif ajanlar ve diyet müdahaleleri, oksidatif stresi azaltarak nöbet sıklığını ve şiddetini düşürebilir (55).

2.3.5 Thiol Disülfid Mekanizması ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres mekanizmalarından biri; thiol disülfid mekanizmasıdır. Thiol/disülfid homeostazı; antioksidan savunma, apoptoz, protein kimyasal yapılarının stabilizasyonu gibi organizma için gerekli olan birçok fizyolojik sürecin sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres; antioksidan moleküller ile ROS arasındaki dengenin ROS lehine bozulması sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (56). Thiol-disülfid değişimi, protein yapı ve fonksiyonunu düzenleyen temel bir post-translasyonel modifikasyondur. Bu süreç, hücre içi ve hücreler arası sinyal iletiminde, enzim aktivasyonunda ve oksidatif stres yanıtında önemli rol oynar (57).

Thiol ve Disülfid Kimyası: Thiol grupları (-SH), proteinlerde sistein amino asitlerinde bulunur ve hücrelerin redoks durumunu yansıtan hassas biyolojik indikatörlerdir. Disülfid bağları (S-S), iki thiol grubunun oksidasyonu ile oluşur ve proteinlerin üçüncül yapılarını stabil hale getirir (58).

Redoks Düzenleme ve Hücre Sinyalizasyonu: Thiol-disülfid dengesi, hücre sinyalizasyonu ve redoks düzenlemede kritik öneme sahiptir. Thiol oksidasyonu ve indirgenmesi yoluyla, hücreler reaktif oksijen ve azot türlerine yanıt verir ve çeşitli sinyal yollarını aktive eder (59).

Oksidatif Stres ve Thiol Disülfid Dinamiği: Epilepsi hastalarında da görülen Oksidatif stres, redoks dengesini bozarak thiollerin disülfidlere dönüşümünü artırabilir. Bu, hücre hasarını ve çeşitli patolojilerin gelişimini tetikleyebilir. Disülfid bağlarının indirgenmesi ve yeniden thiollere dönüştürülmesi hücrelerin oksidatif stresle başa çıkmasında önemlidir (47, 60).

Thiol Disülfid Dönüşüm Enzimleri: Tioredoxin ve glutaredoksin gibi enzim sistemleri, thiol-disülfid dönüşümünü katalizler ve hücrel redoks dengesini korur. Bu enzimler, antioksidan savunma mekanizmalarında ve hücrel onarım süreçlerinde hayati rol oynar (61).

Thiol Disülfid Değişimi ve Hastalıklar: Thiol-disülfid dengesizliği, kanser, epilepsi gibi nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler bozukluklar gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu dengenin bozulması, patolojik süreçlerin ilerlemesinde önemli bir faktördür (62-64).

Tedavi Yaklaşımlarında Thiol Disülfid Dengelemesi: Redoks dengesinin farmakolojik modülasyonu, hastalık tedavilerinde potansiyel bir strateji olarak incelenmektedir. Thiol gruplarını hedef alan ajanlar, oksidatif hasarı azaltabilir ve hücrel fonksiyonları iyileştirebilir (65, 66).

2.3.6 Oksidatif Stres Ölçümü

Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) kontrolsüz birikimi olarak tanımlanır. Bu durum, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarı ve hücre ölümüne yol açabilir. Oksidatif stresin düzeyini ölçmek, çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir araçtır (67-69).

Oksidatif Stres Biyobelirteçleri: Oksidatif stresin ölçülmesi için çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. En yaygın ölçümler arasında malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (4-HNE) ve F2-izoprostanlar bulunur. Bu bileşikler, lipid peroksidasyonunun ürünleri olarak kabul edilir ve oksidatif stresin güçlü göstergeleri olarak hizmet ederler (70).

Protein Oksidasyonu Ölçümü: Protein karbonilleri, protein oksidasyonunun bir diğer önemli göstergesidir. Protein karbonilleri, amino asit yan zincirlerinin oksidasyonu ile oluşur ve genellikle dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile türevlendirme sonrası spektrofotometrik olarak ölçülür (71).

DNA Oksidasyonu Ölçümü: 8-Oksoguanin (8-oxoG) gibi okside nükleobazlar, DNA oksidasyonunun biyobelirteçleri olarak kullanılır. 8-oxoG, DNA'da ROS'a maruz kaldığında meydana gelen en yaygın lezyonlardan biridir ve HPLC veya ELISA gibi yöntemlerle tespit edilebilir (72).

Erel ve ark. native thiol, total thiol ve disülfid değerleri ile thiol/disülfid homeostazını değerlendirebilecek yeni otomatik bir test geliştirmişlerdir. Bu basit, güvenilir, hassas, lineerliği ve tekrarlanabilirliği yüksek bir testtir. ROS'ların

oldukça kısa yarı ömrü vardır. Bu yüzden de direk ölçmek oldukça zor olmakta, indirek yöntemler kullanılmaktadır (73).

Total Oksidan Seviye (TOS): Tüm vücuttaki oksidatif stres düzeyini göstermektedir. Bu nedenle, oksidan radikallerin ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha kıymetlidir. TOS ölçümü; serum örneğindeki oksidanların, ferröz iyon-dianisidin kompleksini, ferrik iyon'a okside etmesi prensibine dayanır (73).

Total Antioksidan Seviye (TAS): İnsan vücudunda normalde oksidan ve antioksidan sistemler bir denge halindedir. Antioksidan savunma mekanizmaları, enzimatik ve non-enzimatik şekilde görev alır. Antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçümü yapılabilmekle birlikte, vücuttaki endojen ve eksojen antioksidan moleküller bir arada sinerjistik olarak etki gösterdiği için, TAS ölçümü yapılması önerilmektedir. Antioksidan moleküllerin, serbest radikallere karşı sinerjistik etkisinin her bir antioksidan molekülün tek başına etkisine göre çok daha kuvvetli koruma sağladığı bilinmektedir (74). TAS, vücuttaki antioksidan savunma sistemlerinin toplam etkinliğini yansıtır. TAS, çeşitli in vitro testlerle, örneğin trolox eşdeğer antioksidan kapasite (TEAC) ve oksijen radikal absorpsiyon kapasitesi (ORAC) testleri ile ölçülebilir (75). TAS ölçümü spektrofotometrik olarak yapılmaktadır (73).

Oksidatif Stres ile İlgili Enzim Aktiviteleri: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri, hücrelerin oksidatif stres durumunu gösteren önemli parametrelerdir. Bu enzimlerin aktiviteleri, spektrofotometrik yöntemlerle ve kinetik assaylerle değerlendirilir (76).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), oksidatif stresin bir göstergesidir. TOS/TAS şeklinde bölünerek OSİ hesaplanmaktadır. OSİ, oksidatif stresi değerlendirmek için kullanılan bir ölçümdür. TOS ile TAS oranı alınarak hesaplanır. Bu indeks, biyolojik bir sistemdeki oksidan ve antioksidan seviyelerinin karşılaştırmalı bir analizini sağlar ve oksidatif stres durumuna genel bir bakış sunar. OSİ, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik olan oksidatif ve antioksidatif güçler arasındaki dengeyi anlamada önemlidir (75).

2.3.7 İskemi Modifiye Albümin (İMA)

İnsan serum albümini memelilerde en fazla bulunan proteinlerdendir. %40'ı intravasküler, %60'ı da interstisyel alanda bulunur. 585 aminoasitten oluşur, aminoasit dizilimi insana özgüdür ve karaciğerde sentezlenir. Plazmada proteinlerin %60-65'ini albümin oluştururken, ayrıca lenf sıvısı, beyin-omurilik sıvısı, interstisyel sıvıda da bulunmaktadır. Albümin sentezinde azalma veya fonksiyonel aktivitesinde değişiklik olması; onkotik kan basıncı dengesinin bozulmasına, hormonların, yağ asitlerinin, metallerin ve ilaçların taşınmasında aksaklığa neden olur.

Albüminin yapısı iskemik maruziyet durumunda değişir. Albüminin N-terminal ucu, oksidatif stresin tetiklediği biyokimyasal modifikasyonlara ve bozulmalara oldukça duyarlıdır. Oksidatif stres durumunda albüminin N terminal ucunun bakır, nikel, kobalt gibi geçiş metallerine bağlanma kapasitesi azalır. Bu şekilde geçiş metallerine bağlanma kapasitesi düşük olan albümine, İMA denilir ve spektrofotometrik olarak albümin-kobalt bağlanma testi ile ölçülür. Bar-Or ve arkadaşlarının bulduğu metod ile albüminin kobalt bağlanma kapasitesi değerlendirilerek, İMA seviyesi belirlenmektedir. Akut koroner sendrom, kronik kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, antrasiklin ilişkili dilate kardiyomiyopati, diyabetes mellitus, gebelik ve komplikasyonları, kanserler gibi hastalıkların yanı sıra epilepsi, inme, alzheimer, majör depresyon, travmatik beyin hastalıkları gibi sinir sistemini etkileyen patolojilerde de artan oksidatif stresle beraber yüksek ROT ile ilişkili olarak İMA'nın arttığı gösterilmiştir. İskemi, doku oksijenasyonunun yetersiz olduğu bir durumdur ve kardiyovasküler hastalıklar, felç ve periferik damar hastalıkları gibi çeşitli klinik durumlarla ilişkilendirilir. İskemik olaylar sırasında, albümin gibi proteinlerin yapısal değişikliklere uğraması, İMA gibi yeni biyomarkörlerin keşfedilmesine yol açmıştır (77).

Albümin, serumda bulunan en bol protein olup, birçok önemli fizyolojik işlevi yerine getirir. İskemi sırasında, serbest radikaller ve ROS albüminin N-terminus bölgesindeki amino asitleri modifiye eder, bu da albüminin metal bağlama özelliklerini değiştirir ve İMA'nın oluşumuna neden olur (78).

İMA'nın Ölçümü ve Klinik Kullanımı: İMA'nın ölçümü için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir, bunlar arasında albumin cobalt binding (ACB) testi ve daha hassas high performance liquid chromatography (HPLC) yöntemleri bulunur.

İMA, özellikle akut koroner sendromların erken tanısında kullanılan değerli bir biyobelirteçtir (79).

İMA ve Kardiyovasküler Hastalıklar: İMA seviyeleri, miyokardiyal iskemi ve akut miyokard infarktüsü (AMI) gibi kardiyovasküler olayların bir göstergesi olarak incelenmiştir. AMI'da İMA seviyeleri anlamlı derecede yüksektir ve troponin gibi diğer belirteçlerle birlikte kullanıldığında tanısal değeri artırabilir (79, 80).

İMA ve Diğer Klinik Durumlar: İMA seviyeleri, sadece kardiyovasküler hastalıklarla sınırlı olmayıp, serebrovasküler olaylar, periferik damar hastalıkları ve hatta bazı kanser türlerinde de incelenmiştir. Bu geniş klinik uygulama yelpazesi, İMA'nın biyobelirteç olarak önemini artırmaktadır (81).

İMA'nın Geleceği ve Araştırma Yönleri: İMA'nın klinik kullanımı, özellikle erken tanı ve risk stratifikasyonu konusunda umut vaat etmektedir. Yeni araştırmalar, İMA'nın sensör teknolojisi ile hızlı ve yerinde ölçümüne yönelik olabilir ve bu, özellikle acil tıp pratiğinde önemli bir gelişme olacaktır (82). İMA, iskemi durumlarında serbest radikallerin ve ROS'un etkisiyle modifiye olmuş bir albümin formudur ve biyobelirteç olarak kullanımı giderek artan bir ilgi görmektedir (83). Gelecek çalışmalar, İMA'nın biyolojik rolünü ve klinik uygulamalarını daha iyi anlamayı hedeflemelidir.

2.4 Epilepsi Hastalarında Görülen Sendromlar

Epilepsi, çeşitli epileptik sendromlarla karakterizedir. Bu sendromlar, belirli yaş gruplarına, nöbet tiplerine ve bazen genetik özelliklere özgüdür (84).

Çocukluk çağı epileptik sendromları, genellikle belirli bir gelişim evresinde başlar ve prognozları değişkendir. Mesela West Sendromu: Spazmlar, tipik EEG bulguları ve gelişimsel gerilik ile karakterizyken Dravet Sendromu: Sıcaklıkla tetiklenen febril ve afebril nöbetlerle başlar ve genellikle geniş spektrumlu bir epilepsiye dönüşür (85-87).

Erişkinlerdeki epileptik sendromlar daha geniş etiyolojik faktörlere sahiptir ve sıklıkla daha karmaşık tedavi yöntemleri gerektirir. Örneğin TLE: En yaygın görülen fokal epilepsidir ve karakteristik MRI ve EEG bulguları ile tanınırken Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME): Genellikle adolesan dönemde başlar ve myoklonik, absans ve tonik-klonik nöbetleri içerir (88, 89).

Nadir epileptik sendromlar, Ohtahara Sendromu gibi yaşamın ilk günlerinde başlayan ciddi bir epileptik ensefalopati olup genetik mutasyonlarla ilişkilidir ve genellikle spesifik tedaviler gerektirir (90).

Epileptik nöbetler, bazen Mitokondriyal Bozukluklar gibi **sistemik hastalıkların** bir parçası olabilir Mitokondriyal DNA mutasyonlarına bağlı enerji üretimindeki bozukluklar epileptik nöbetlere yol açabilir (91).

Kraniofasiyel sendromlar içinde epilepsi sık rastlanan bir komorbidite olarak kabul edilir(92-94). Yine Neurofibromatozis NF1 ve NF2 gen mutasyonları ile ilişkilidir ve epilepsi dahil çeşitli nörolojik komplikasyonlar gösterir (93, 95).

2.5 Epilepside Üst Solunum Yolu Direnci, Uyku Problemleri ve Hipoksi

Epilepsi, sadece nöbetlerle değil, aynı zamanda uyku problemleri, solunum yolu direnci ve hipoksi gibi komorbid durumlarla da ilişkilidir. Bu komplikasyonlar, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve epilepsinin yönetimini karmaşıktırabilir (96).

Epilepsi hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) prevalansı, genel popülasyona göre daha yüksektir. OUAS, tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklığı ile karakterizedir ve nöbet kontrolünü olumsuz etkileyebilir ((97, 98).

Uyku bozuklukları, nöbetlerin sıklığını ve şiddetini artırabilir. Uyku sırasında solunum duraklamaları ve hipoksi, beyinde nörotransmitter dengesini bozarak nöbet eşiğini düşürebilir (99).

Nöbetler, uyku düzenini bozabilir ve uyku süresini, kalitesini ve mimarisini olumsuz etkileyebilir. Özellikle geceleyin ortaya çıkan nöbetler, uyku döngülerini kesintiye uğratabilir ve sonuç olarak gündüz aşırı uyku hali gibi durumlarla ilişkilendirilebilir (100, 101).

Epileptik nöbetler sırasında meydana gelen hipoksi, beyin dokusunda hasara yol açabilir. Hipoksinin, beyin hücrelerinde enerji üretimi ve fonksiyonu üzerinde zararlı etkileri vardır ve bu da uzun vadede nörodejenerasyona katkıda bulunabilir (102, 103).

2.6 OUAS'ın Tedavi Yaklaşımları ve Yönetim Stratejileri

1. Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) Tedavisi: OUAS'ın tedavisi için kullanılan PAP cihazları, epilepsi hastalarında nöbet kontrolünü iyileştirebilir. PAP tedavisi, solunum yolu direncini azaltarak uyku kalitesini ve dolayısıyla nöbet kontrolünü artırabilir (104).

Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP) Tedavisi: CPAP tedavisi, en yaygın kullanılan OUAS tedavi yöntemidir. Bir CPAP cihazı, hastanın burun veya ağız yoluyla sürekli olarak hava basıncı sağlar. Bu, solunum yolunun açık kalmasını sağlayarak tıkanıklığı önler (104).

Bi-Level Pozitif Hava Yolu Basıncı (BiPAP) Tedavisi: BiPAP cihazı, hastanın nefes alma ve nefes verme sırasında farklı basınç seviyelerini ayarlayabilir. Bu, bazı hastalar için daha uygun bir seçenek olabilir (105).

2. *Ağız İçi Aygıtlar:* OUAS tedavisi için kullanılan ağız içi aygıtlar, alt ve üst çeneleri pozisyonlayarak solunum yolunun açık kalmasını sağlar. Bu aygıtlar, hafif ve orta derecede OUAS semptomlarına sahip hastalar için bir seçenek olabilir.

3. *Cerrahi Müdahale (Üst Solunum Yolu Cerrahisi):* Bazı durumlarda, cerrahi müdahale gerekebilir. Üst solunum yolundaki daralmaları düzeltmek için geniz eti veya burun septumu düzeltilmesi gibi cerrahi prosedürler uygulanabilir.

4. *Yaşam Tarzı Değişiklikleri:* a. Kilo Kontrolü: OUAS semptomları, fazla kilolu veya obez bireylerde daha sık görülür. Kilo verme, semptomların iyileştirilmesine yardımcı olabilir. b. Akol ve Sigara İçiminin Sınırlanması: Alkol ve sigara, OUAS semptomlarını kötüleştirebilir. Bu nedenle, bu maddelerin sınırlanması veya tamamen bırakılması önerilir. c. Uyku Pozisyonu: Sırt üstü uyumak, OUAS semptomlarını artırabilir. Yan veya karın üstü pozisyonlarda uyumak, solunum yolunun açık kalmasına yardımcı olabilir.

5. *Uyku Hijyeni:* Düzenli uyku alışkanlıkları, yeterli uyku süresi ve uygun uyku ortamı oluşturulması, OUAS semptomlarını azaltabilir. Bu tedavi yöntemleri, OUAS'ın yönetiminde etkili olabilir. Tedavi yaklaşımları, hastanın durumuna ve semptomlarının şiddetine bağlı olarak birlikte veya ayrı ayrı kullanılabilir.

2.7 Hızlı Üst Çene Genişletmesi (RME)

RME, ortodontide üst ve alt çenelerin genişliklerinde tutarsızlık olduğunda veya damak dar olduğunda üst çeneyi (maksilla) genişletmek için kullanılan bir tekniktir (106). Dar damak, dişlerin çapraşıklığı, çapraz kapanış gibi çeşitli estetik ve fonksiyonel dezavantaj oluşturabilecek ortodontik ve ortopedik problemlere neden olabilir ve burun solunumunu ve genel yüz gelişimini etkileyebilir(107).

Prosedür, palatal sütür boyunca baskı uygulayan ve onu kademeli olarak genişletmeye zorlayan bir cihazın kullanılmasını içerir. Bu genişleme maksillanın genişliğini arttırarak diş ve iskelet bozukluklarının düzeltilmesine yardımcı olur. En sık çocuklarda ve genç ergenlerde, damak sütürünün hala esnek olduğu ve tam

olarak kemikleşmediği dönemde yapılır, bu da tipik olarak yetişkinlere kıyasla daha etkili ve daha az invaziv bir tedaviye imkan sağlar (108, 109).

2.7.1 Fizyolojik Temeller

Ossifikasyon ve Sütürler:

Üst çenedeki palatinal sütür, iki maksiller kemik arasında yer alır ve genç bireylerde genişleyebilir bir yapıdadır. Bu sütür, ossifikasyon (kemikleşme) sürecine tabidir ve ergenlik dönemine kadar genellikle esnek kalır (110).

Sütür Genişlemesi ve Kemik Yeniden Düzenlenmesi:

RME işlemi sırasında, genişletici cihaz palatinal sütüre kademeli ve kontrollü bir kuvvet uygular. Bu kuvvet, sütürde mikro-yaralar oluşturur ve bu da kemik hücrelerinin (osteoblastlar ve osteoklastlar) aktivasyonunu tetikler. Osteoblastlar yeni kemik matrisini oluştururken, osteoklastlar mevcut kemik dokusunu parçalar ve böylece sütür boyunca yeni kemik oluşumunu sağlar (111).

Biyo-mekanik Yanıt:

RME'nin uyguladığı mekanik kuvvet, kemikteki hücresel ve moleküler düzeydeki değişiklikleri tetikler. Bu, kemikteki yeniden modelleme sürecinin bir parçasıdır ve genellikle yeni kemik oluşumu ve mevcut kemik dokusunun yeniden yapılandırılması ile sonuçlanır (112, 113).

Klinik Uygulama ve Gözlem:

RME tedavisi sırasında, genellikle radyografik görüntüler kullanılarak sütürün genişlemesi gözlemlenir. Bu görüntüler, sütürdeki değişimleri ve yeni kemik oluşumunu görsel olarak belgelemek için kullanılır (112). RME uygulaması sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, kuvvetin doğru miktar ve hızda uygulanmasıdır. Aşırı veya yanlış uygulanan kuvvet, istenmeyen diş hareketlerine veya kemikte asimetrik genişlemeye yol açabilir (114).

2.7.2 Biyomekanik Süreçler

Mekanik Kuvvetin Uygulanması:

RME tedavisinde kullanılan genişletici cihazlar, üst çenenin ortasında bulunan palatinal sütüre doğrudan mekanik kuvvet uygular. Bu kuvvet genellikle bir vida mekanizması aracılığıyla ayarlanır ve kademeli olarak artırılır. Kuvvetin uygulanması, sütürde mikro-yarık oluşumuna ve çevre kemik dokusunda stresin

artmasına neden olur. Uygulanan kuvvet, sütürün geni  şlemesine ve bu bölgede yeni kemik dokusu olu  şumuna yol açar. S  t  rde geni  şleme, osteoblast ve osteoklast hücrelerinin etkinli  ğindeki de  ğişikliklerle ili  şkilidir. Osteoblastlar, yeni kemik matrisi   retirken, osteoklastlar mevcut kemik dokusunu parçalar ve geni  şleme sürecine katkıda bulunur (113-116). Uygulanan kuvvetin sonucunda, çene kemiği yeniden modellenir. Bu süreçte, kemik yapısında hem mikroskobik hem de makroskobik de  ğişiklikler meydana gelir. Yeniden modelleme süreci, kemik dokusunun hem mekanik dayanıklılığını hem de morfolojik yapısını etkiler (116, 117). Geni  şletici cihazın kaldırılmasının ardından, yeni olu  şan kemik yapısının stabilizasyonu için bir retansiyon dönemi gereklidir. Bu dönemde, geni  şletilen kemik yapısının yeni konfigürasyonunu koruması ve stabilize olması sağlanır (118). RME tedavisi sırasında ve sonrasında, tedavinin etkinli  ğini ve çenenin morfolojik de  ğişikliklerini de  ğerlendirmek için radyografik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Tedavi sürecinde, ortodontist tarafından düzenli kontroller ve ayarlamalar yapılır, bu da tedavinin başarısını ve hasta konforunu optimize eder (111, 113).

2.7.3 RME- Tedavi Protokolleri ve De  ğerlendirme

Tedavi Planlaması:

RME tedavisi, hasta spesifik detaylı bir klinik de  ğerlendirme ile ba  lar. Bu de  ğerlendirme, hastanın çene yapısını, di   hizasını, yüz simetrisini ve genel oral sağlığını içerir. Tedavi planlaması, ortodontik ihtiyaçlara ve hastanın ya  şına, çene yapısına ve genel sağlık durumuna göre ki  şiselle  tirilir (112).

Cihaz Seçimi ve Yerleştirilmesi:

Uygun RME cihazı hastanın ihtiyaçlarına göre seçilir ve yerleştirilir. Geni  şletici cihazın yerleştirilmesi genellikle cerrahi olmayan bir i  şlem olarak ger  ekle  ştirilir ve hasta konforunu maksimize etmek için lokal anestezi kullanılabilir (117). Aktif geni  şletme fazında, cihazın vida mekanizması belirli aralıklarla döndürülerek kademeli bir geni  şletme sağlanır. Bu süreç, genellikle günde birkaç kez, birkaç hafta boyunca sürer. Bu dönemde düzenli ortodontik kontroller yapılır, ve gerekirse cihaz ayarları güncellenir (111). Aktif geni  şletme tamamlandıktan sonra, yeni kemik olu  şumunu ve stabilizasyonunu desteklemek için bir retansiyon fazı gereklidir. Bu dönemde, geni  şletici cihaz çıkarılmaz ve yeni

kemik yapısının stabil olması sağlanır. Bu faz, genellikle birkaç ay sürebilir ve bu süre zarfında düzenli ortodontik takip gereklidir (108). Tedavinin başarısını değerlendirmek için radyografik görüntüler ve klinik muayeneler kullanılır. Bu, sütür genişlemesinin ve diş hizalanmasındaki değişikliklerin objektif bir değerlendirmesini sağlar. Uzun vadeli sonuçlar ve tedavinin etkinliği, dişlerin hizalanması, çapraz kapanışın düzeltilmesi ve hastanın genel memnuniyeti açısından değerlendirilir (111, 112, 116).

2.7.4 RME- Klinik Sonuçlar ve Komplikasyonlar

Klinik Sonuçlar:

RME, genellikle üst çenenin transversal genişliğini artırmak ve diş sıkışıklığını azaltmak amacıyla kullanılır. Çapraz ısırma gibi maloklüzyonları (düzensiz diş hizalanması) düzeltmekte de etkilidir. RME tedavisi sonrasında, hastalar genellikle dişlerin daha iyi hizalanması ve estetik gelişmeleri fark ederler. Bu, genellikle konuşma ve çiğneme fonksiyonlarının iyileşmesine de katkıda bulunur (106, 112).

Bazı durumlarda, RME, üst hava yolunun genişlemesine ve solunum fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olabilir, bu da özellikle horlama veya hafif uyku apnesi olan hastalar için faydalı olabilir (119-121).

Komplikasyonlar:

RME tedavisinin en yaygın komplikasyonları arasında geçici ağrı, rahatsızlık ve konuşma zorlukları yer alır. Bunlar, genellikle tedaviye uyum sürecinde ve genişletici cihazın ilk yerleştirildiği zamanlarda ortaya çıkar. Diğer olası komplikasyonlar arasında dişlerde hassasiyet, diş eti iltihabı ve nadiren diş köklerinde rezorpsiyon (erozyon) bulunur (122, 123). Asimetrik genişleme veya aşırı genişleme, tedavinin yanlış uygulanması durumunda meydana gelebilecek komplikasyonlardır. Bu durumlar, doğru tedavi planlaması ve düzenli ortodontik takip ile minimize edilebilir (124, 125). RME'nin uzun vadeli sonuçları genellikle olumludur, ancak tedavinin başarısı, hasta uyumuna ve düzenli ortodontik takibe bağlıdır. Retansiyon dönemi, genişlemenin kalıcı olmasını sağlamak için kritik öneme sahiptir ve bu dönem ihmal edilmemelidir (126-128).

2.7.5 RME- Uygulama Örnekleri ve Araştırma

RME, özellikle çocuk ve ergenlerde, üst çene darlığının düzeltilmesinde yaygın olarak kullanılır. Çapraz kapanış, diş sıkışıklığı ve bazı hava yolu sorunları için etkili bir tedavi yöntemidir. Örnek bir uygulama, Hyrax genişletici kullanılarak yapılan RME olabilir. Bu cihaz, üst çenenin ortasına yerleştirilir ve belirli aralıklarla ayarlanarak kademeli genişleme sağlar (108). RME'nin etkinliğini değerlendiren birçok araştırma, bu yöntemin çene genişliğini başarılı bir şekilde artırdığını ve diş hizalanmasını iyileştirdiğini göstermiştir ve radyografik analizler, sütür genişlemesi ve yeni kemik oluşumunu belgelemek için yaygın olarak kullanılmıştır (112, 114, 117, 118). Klinik çalışmalar, RME'nin diş sıkışıklığını azalttığını ve çapraz kapanışı düzeltebildiğini göstermiştir. Ayrıca, bazı durumlarda hastaların solunum fonksiyonlarında iyileşmeler gözlenmiştir (119). Uzun vadeli sonuçlar genellikle pozitifdir, ancak tedaviye uyum ve düzenli takip bu sonuçların kalıcılığında önemli bir rol oynar (120). Günümüzde, 3D görüntüleme teknolojileri ve bilgisayar destekli tasarım araçları, RME cihazlarının kişiselleştirilmesi ve tedavi planlamasında kullanılmaktadır (129, 130). Bu teknolojik yenilikler, tedavi sürecini daha etkili ve hasta dostu hale getirmekte ve tedavinin başarısını artırmaktadır. RME'ye yönelik diş destekli ve kemik destekli cihazları karşılaştırmak için konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) kullanıldı. Çalışma, RME'nin etkilerini değerlendirmek için 3 boyutlu görüntüleme ve dijital teknolojiyi içeren altı adımlı bir süreci ayrıntılarıyla anlattı. Bu, segmentasyon maskeleri ve dişlerin 3 boyutlu modellerinin oluşturulmasını, kök uzunluklarının ölçülmesini, 3 boyutlu radiküler bir şablon oluşturulmasını ve 3 boyutlu diş modellerinin süperpozisyonlarının ve yüzey bazlı kayıtlarının gerçekleştirilmesini içeriyordu. Çalışmada ayrıca RME nedeniyle meydana gelen değişiklikleri anlamak için hacim ölçümleri ve 3 boyutlu sapma analizleri de yapıldı (131-133). Bu bulgular, RME'nin dişlerin radiküler hacminde ve yüzeyinde, özellikle de genişletme kuvvetinin uygulanmasıyla ilişkili apikal ve bukko-apikal bölgelerde değişikliklere neden olabileceğini gösterdi. Bu bilgi, klinisyenlerin RME tedavisinin potansiyel risklerini ve sonuçlarını değerlendirmeleri açısından, özellikle de kullanılacak apareyin türü ve dişler ile çevredeki kemik üzerindeki etkisi dikkate alındığında çok önemlidir (133, 134).

2.8 Hızlı Maksiller Ekspansiyon Hücresel Yanıtları ve Oksidatif Stres

Hızlı maksiller ekspansiyon (RME) sırasında, mekanik kuvvetlerin uygulanması, çene kemikleri ve çevreleyen dokularda mikro-damar hasarı, inflamasyon ve sonuç olarak oksidatif stresin artmasıyla sonuçlanabilir. Oksidatif stres, ROS aşırı üretimi ve antioksidan savunma mekanizmalarının buna yetersiz kalması durumudur. Bu dengesizlik, hücre hasarı ve patolojik değişikliklere yol açabilir.

2.8.1 İnsan ve Hayvan Modellerinde Gözlemlenen Bulgular

Oksidatif Stres Biyobelirteçleri: ME uygulanan hastalarda ve hayvan modellerinde, oksidatif stresin biyobelirteçleri olan malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. Bu, tedavinin oksidatif hasara yol açabileceğini göstermektedir

Antioksidan Yanıt: Buna karşılık, bazı çalışmalar RME sonrası doku iyileşmesi ve yenilenmesinde rol oynayan antioksidan enzim aktivitelerinde artış olduğunu rapor etmiştir. Bu, vücudun oksidatif strese karşı koruyucu bir yanıt geliştirdiğini gösterir.

Hücresel Yanıtlar: RME'nin tetiklediği mekanik stres, osteoblast ve osteoklast gibi kemik hücrelerinin aktivitesinde değişikliklere yol açar. Bu, kemik yeniden modellemesi ve sütür genişlemesi süreçlerini etkiler. Ayrıca, inflamatuvar yanıtın aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı da bu süreçte önemli rol oynar (135).

RME; hem insan hem de hayvan modellerinde çeşitli biyolojik süreçleri tetikleyebilir ve bu süreçlerin anlaşılması, ortodontik tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini artırmada önemli bir role sahiptir. Özellikle, RME'nin oksidatif stres üzerindeki etkileri ve hücresel yanıtlar, son yıllarda dikkat çeken araştırma konularından biri haline gelmiştir. Bu kapsamda, RME ile oksidatif stres ve hücresel yanıtlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Kemirgen modelleri kullanılarak yapılan araştırmalar, RME'nin oksidatif stres parametrelerini etkileyebileceğini ve kemik yeniden yapılanmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (135). Ayrıca araştırmacılarının damak dokularına uygulanan ortopedik kuvvetlerin patogenezi aydınlatmak için RME tedavisine bağlı mevcut oksidatif stres değişikliklerini gösteren biyokimyasal parametrelerin düzeylerini ölçmeyi amaçladıkları bir çalışmada RME esnasında GCF'de TOS ve

TAS düzeylerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Ortodontik kuvvetler, periodontal yapılara istenmeyen reaksiyonlar olmadan istenen diş hareketlerini sağlamak için optimal kuvvet uygulamasını içerir. Bununla birlikte, hızlı maksiller genişleme (RME) gibi ortopedik kuvvetler daha güçlüdür ve çenelerin bazal kısımlarına etki eder. RME sırasında, mekanik kuvvetlerin uygulanması, çene kemikleri ve çevreleyen dokularda mikro-damar hasarı, inflamasyon ve sonuç olarak oksidatif stresin artmasıyla sonuçlanabilir. Oksidatif stres, ROS aşırı üretimi ve antioksidan savunma mekanizmalarının buna yetersiz kalması durumudur. Bu dengesizlik, hücre hasarı ve patolojik değişikliklere yol açabilir.

Oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen türleri (ROS), hem oksijensiz radikalleri hem de oksijen radikali üretiminde rol oynayan radikal olmayan oksijen türevlerini içerir. ROS, lipitler, proteinler, DNA ve karbonhidrat yapıları gibi önemli hücre bileşenlerine doğrudan zarar verir. Nitrik oksit (NO), hemen hemen her dokudaki fizyolojik süreçleri etkileyen reaktif nitrojen türlerinde (RNS) kısa ömürlü bir serbest radikaldir (136).

Farklı oksidan moleküllerin ölçümü pratik olmadığı ve oksidan etkilerinin aditif olduğu için bir numunedeki toplam oksidan durumun (TOS) ölçümü yeni ve pratik bir yaklaşım sağlayabilir (137, 138). Toplam antioksidan kapasitenin (TAS), antioksidanların oksidatif stres mekanizmasını nasıl etkilediğinin bir ölçüsü olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (139). TOS/TAS veya Oksidatif Durum İndeksi (OSI) oranının, oksidatif stres seviyesinin bir ölçümü olarak kullanılması önerilmiştir ve diğer çeşitli parametrelerle karşılaştırıldığında oksidatif stresin belirlenmesinde daha doğru olduğu düşünülmektedir (140, 141). 2014 yılında yapılan bir çalışma ortodontik tedavi sırasında oksidatif hasarı belirlemek için tükürük ve GCF'yi kullanarak seçilen oksidatif stres belirteçlerinin düzeyini değerlendiren ilk çalışma olmuştur (142). Ortodontik tedaviden bir hafta sonra hem uyarılmamış hem de uyarılmış tükürükte yüksek OSI bulmuşlardır (143). Yine literatürde araştırmacılar, çalışmanın başlangıcından sonuna kadar NO düzeylerinin kısa sürede düştüğünü ve birkaç günden birkaç haftaya kadar kısa bir süreyi kapsayan bu çalışmalar sonunda NO düzeylerinin başlangıca kadar düştüğünü gösterdiğini bildirmiştir (144, 145).

Ortodontik tedavi sırasında oluşan oksidatif stres, interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. IL-1 β , başta makrofajlar, fibroblastlar ve osteoblastlar olmak üzere çeşitli hücrelerden

salınan proinflatuar bir sitokindir ve osteoklastların hayatta kalması, füzyonu ve aktivasyonuna katılarak kemik rezorpsiyon sürecini başlatır (146-148).

2.9 Maksiller Ekspansiyonun Solunum Yolları Üzerine Etkisi

2.9.1 Anatomi ve Fonksiyonel İlişki

Üst çene (maksilla), nazal hava yolunun form ve fonksiyonunu etkileyen önemli yapısal elemanlardan biridir. Maksiller genişlik yetersizliği, nazal hava yolunu daraltabilir ve solunum zorluğuna yol açabilir.

2.9.2 Maksiller Ekspansiyon ve Hava Yolu Genişlemesi

ME, özellikle hızlı maksiller ekspansiyon (RME) cihazları kullanılarak, üst çenenin yanal genişliğini artırır. Bu genişleme, nazal hava yollarının genişlemesine ve solunumun rahatlamasına katkıda bulunarak solunum fonksiyonundaki iyileşme gözlemlenebilir (119). Araştırmalar, RME'nun nazofarengeal ve orofarengeal hava yolu hacminde artışa yol açarak horlama ve hafif OSA şikayetleri olan hastalarda semptomların azalmasına neden olabilir (121). Fonksiyonel rezonans görüntüleme (fMRI) ve akustik rinometri gibi yöntemler, RME'nin hava yolları üzerindeki etkilerini ölçmek için kullanılır. RME'nun solunum fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri, genellikle tedavi sonrasında uzun vadeli yaşam kalitesi iyileşmelerine katkıda bulunur. RME tedavisinin başarısı, genellikle tedavi protokollerinin uygun şekilde uygulanmasına ve düzenli takibe bağlıdır (121).

2.10 RME-Epilepsi-Üst Havayolu

RME, özellikle OSAS tedavisinde kullanılan ve üst hava yolu patolojilerini tedavi etmeyi amaçlayan bir ortodontik işlemdir. RME'nin etkinliğine dair mevcut literatür, bu prosedürün hem çocuk hem de yetişkin hastalarda nazal hava yolu hacmini ve OSAS semptomlarını iyileştirebildiğini göstermektedir (149-151). Ancak, literatürde RME'nin epilepsi hastalarında üst solunum yolu sorunlarını ve epilepsi hastalarında hipoksi ya da hiperoksinin nöbetleri nasıl etkilediğine herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

RME, üst solunum yolu morfolojisi ve solunum üzerindeki etkisine odaklanan birçok çalışma olmakla beraber RME'nin üst hava yolu hacmi üzerindeki etkilerini sentezlemeyi amaçlayan sistematik bir derleme ve meta-analiz de, çoğu çalışmada RME'nin burun boşluğu hacmini önemli ölçüde artırdığını ancak

nazofaringeal ve orofaringeal hacimler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığını iddia etmektedir (152).

RME, üst çenenin yatay yönde boyut eksikliklerin telafi edilmesi ve düzeltilmesi için ortodontik alanda yaygın olarak başvurulmuş bir yöntemdir. Bu uygulama, özellikle yatay boyutu dar olan üst çene yapılarının genişletilmesinde önemli bir role sahiptir (153). Üst çene kemiğinde darlık oldukça sık karşılaşılan bir sorundur ve birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (154). Transversal eksiklikler, genetik ve/veya çevresel faktörler nedeniyle gelişebilir; yaygın nedenler arasında, ağızdan nefes alan bireylerde dilin yerleşimi ve buksinatör kaslarının etkileşimi bulunur. Ayrıca, parmak emme gibi alışkanlıklar da üst çenede daralmaya yol açabilir (155). Tedavinin temel amacı, üst çene genişliğini artırarak dengeli bir yüz yapısı sağlamaktır. Bu genişletme işlemi için değişik hızlarda etki eden apareyler tercih edilir (156). Maksiller darlığı olan hastalarda genellikle solunum yolu darlığına da rastlanmaktadır. Üst çenenin genişletilmesi sadece estetik bir düzeltme sağlamakla kalmaz, aynı zamanda solunum yollarının genişlemesine ve buna bağlı olarak solunum fonksiyonlarının iyileşmesine de yardımcı olur. Son zamanlarda diş hekimliğinde giderek daha fazla tercih edilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) teknolojisi, ortodontide invazif bir prosedür olarak kabul edilen ve kulak-burun-boğaz başta olmak üzere birçok alanda tedavi amaçlı kullanılan RME'nin solunum yolları üzerindeki etkilerini açığa çıkarmıştır (157). Aras ve arkadaşları (158), RME uygulaması sonrasında havayolu kapasitesinde bir genişleme olduğunu belirtmişlerdir. Öte yandan, Akkaya ve arkadaşlarının çalışmaları (159), havayolu derinliği ile birlikte nazofarengeal yüksekliğinde ve kemiksel nazofarengeal boşluklarda artış olduğunu göstermiştir; bu artışların üst çenenin pozisyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca, RME tedavisi gören ağızdan nefes alan bireylerde, nazal genişleme, damakta alçalma ve nazal septumun düzleşmesi sonucu, nazal pasajların daha etkin kullanılmasını sağlayarak burun solunumuna geçişi kolaylaştırdığı rapor edilmiştir (160). Ayrıca, bazı araştırmalar, ME tedavisinin oksijenlenmeyi ve dolayısıyla genel sağlık durumunu iyileştirdiğine dair bulgular sunmaktadır. Bu tedavi, ayrıca uyku kalitesi üzerinde de olumlu etkiler yaratmakta, gece idrar kaçırma problemlerinde azalma gibi ek faydalar sağlamaktadır (161). Araştırmalar, RME uygulamasının nazal kavitenin dış duvarlarını yanal olarak genişlettiğini ve bu sürecin damak kubbesinin alçalması ile

nazal septumun düzelmesine katkı sağladığını ortaya koymuştur. Bu değişikliklerin, nazal direnci azalttığı, iç nazal hacmi genişlettiği ve böylece solunum fonksiyonlarının gelişmesine yardımcı olduğu belirlenmiştir (161-163). Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) için kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olan pozitif hava yolu basıncı (PHB), nazal maske veya yastık kullanımı gerektirir; bu yöntemin en büyük zorluğu hastaların bu tedaviye uyum sağlamasıdır. Alternatif bir yöntem olarak oral apareyler kullanılmaktadır. Bu apareyler arasında en yaygın olanı, mandibulayı öne çıkararak retroglossal bölgeyi genişleten tasarımlardır. Bu tasarım, dilin öne doğru yerleştirilmesini sağlayarak orofarenksin antero-posterior boyutunu genişletir. Oral aparey kullanımı ile hastaların gündüz uykululuk durumlarının ve genel yaşam kalitelerinin iyileştiği gözlemlenmiştir (164). RME, 19. yüzyılda Angell tarafından ilk kez uygulanmış ve bu uygulamanın başlıca amacı, solunum problemlerini çözmek olmuştur (165). Genişletme işlemi, doğrudan median palatin suturunun açılması yoluyla yapıldığından, yanındaki nazal tabanın genişlemesi ve nazal hacmin büyümesi gözlemlenmiştir. El ve arkadaşlarının KIBT görüntülerini inceledikleri çalışmada, nazal hacmin tedavi öncesine kıyasla iki katına çıktığı ve bu durumun iki yıl sonraki takiplerde de korunduğu belirlenmiştir; bu çalışma, nazofarengeal alanın nazal pasajın bir bölümü olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmalar, RME'nin özellikle nazal kavitenin ilk 6 cm'sindeki etkilerinin, akustik rinometri, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleri kullanılarak belirlendiğini göstermiştir. Ayrıca, mini vida destekli RME apareylerinin üst hava yolları üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, 18.3 ile 26.5 yaşları arasında değişen 14 yetişkin hastada nazal kavite hacmi ve minimum kesit alanında önemli bir genişleme tespit edilmiş ve bu genişlemenin bir yıl sonraki takip döneminde de sürdüğü gözlemlenmiştir (166). Yakın zamanlarda yapılan bir araştırma, dış destekli ve kemik destekli RME apareylerinin üst hava yoluna olan etkilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın bulgularına göre, her iki tür aparey de nazal kavite ve nazofarenks hacimlerini artırmıştır (167).

AMAÇ

Kronik beyin inflamasyonunun beyin dokusunda hiperekstabiliteye neden olarak tekrarlayan epileptik nöbetlere yol açtığı bilinmektedir. Bu konuda bazı biyobelirteçlerin, nöbet türlerini tanımlama ve alternatif tedavi yöntemlerinde kullanılma potansiyeli olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun hastalığın ilerleyişindeki etkisine dair bilgiler arttıkça, spesifik anti-inflamatuar ilaçlar ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi son zamanlarda tartışılmaktadır (168, 169). Apoptoz, nöroinflamasyon ve oksidatif stres; epilepsi patofizyolojisinde rol oynayan bazı faktörlerdir. Birçok çalışma, nöbetlerin patogenezinde nöroinflamasyonun rolünü kabul etmiştir, ancak epilepside inflamatuvar süreci başlatan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir (170-172). Mikroglialar, SSS'inde primer bağışıklık hücreleri olup aşırı aktivasyonu ile ROS gibi büyük miktarlarda inflamatuvar moleküller üreterek nöronal hastalıkların gelişimine neden olabilirler (173, 174). Epilepside, sitokinlerin ve hücre ölüm yolu aktivasyonunun aracılık ettiği sitotoksitenin ötesinde eksitotoksiste, oksidatif stres ve inflamasyonda yer alan karmaşık bir moleküler ve hücre mekanizmaları dizisi vardır (53, 175, 176). Aslında, beyin epilepsi gibi hastalıklardan etkilendiğinde, mikroglia hücreleri aktive olur ve bu aktivasyon ile inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açabilir. İlginç bir şekilde, bazı antioksidan moleküllerin ROS'u temizleyerek proinflamatuvar mediatörlerin seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (177-180).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin de epilepsiye neden olduğuna, ayrıca epilepsinin ve antiepileptik ilaçların da oksidatif stres üzerine etkisi olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. Bilindiği gibi oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşur ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar. Epilepsi patofizyolojisinin temelinde hipoksi, oksidatif stres rol oynadığı gibi, epilepsi hastalarında sıkça görülen dentofasiyal anomali ve üst solunum yolu yüksek rezistansı hipoksiye neden olarak nöbet sıklığının artmasına sebep olmaktadır (181).

RME'nin epilepsi hastalarında üst solunum yolu sorunlarını nasıl etkilediğine dair spesifik çalışmalar bulunmamakla beraber bizim bu çalışmadaki amacımız

RME ile nazal kavite hacimleri artırılarak oksijenasyon sağlanan ratlarda oluşturulan epilepsi modelinde; RME'un, epilepsi nöbetleri esnasında görülen elektrofizyolojik değerlendirme ile beraber patofizyolojik değişimlere etkisini araştırmak için TAS, TOS, OSİ ve İMA düzeylerini karşılaştırmaktır. Böylece epilepsi hastalarında olası patofizyolojik süreç aydınlatılabilecek ve belki de RME gibi basit bir işlem ile oksijenasyon sağlanarak hastalardaki oksidatif stresin ortadan kalkmasına neden olunarak nöbet geçirme sıklığı azaltılabileceği amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan 2022/35 nolu karar ile etik izin alındı. Bolu AİBÜ Bilimsel Araştırmalar Proje (BAP) biriminden 2023-TDR-6.11.47-0002 nolu destek alındı.

3.1 Deney Hayvanları

Deneylerde kullanılacak hayvanlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden tedarik edildi. Deney hayvanları 20-21 °C sıcaklıkta, nisbi nemi % 55-60 oranında olan, 12 saat karanlık-12 saat aydınlık ortamda ad libitum besleme yapılarak tutuldu. Araştırmada 36 adet her biri 200-250 gr ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı.

3.2 Deney Grupları

Çalışmaya başlamadan önce 8-10 haftalık, 200-250 gr ağırlığındaki hayvanlar rastgele seçildi. Her grup 9 hayvan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Çalışma sırasında bazı hayvanların ölmesi nedeniyle çalışmaya Kontrol Grubunda (Grup 1) n=7, Epilepsi Grubunda (Grup 2) n=9, ME Grubunda (Grup 3) n=8 ve ME+Epilepsi Grubunda (Grup 4) n=9 rat ile çalışmaya devam edildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1 Deney Grupları

Grup (rat)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Grup (rat)	Kontrol	Epilepsi	ME	ME+ Epilepsi
Grup/n	7	9	8	9

ME: Maksiller Ekspansiyon

Gruplar:

Grup 1 (Kontrol Grubu): Hayvanlara 17 gün boyunca adlibitum bakım ve besleme yapıldıktan sonra 1.25 mg/kg ip üretan anestezisi altında intrakortikal yoldan 2 µl hacimde serum fizyolojik (SF) uygulanarak elektrofizyolojik EKOg değerleri 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Kayıt sonrası sıçanlar intrakardiyak punksiyon ile sakrifiye edilerek 5 ml alınan kandan 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumları ELİSA testleri yapılana kadar -80 °C de saklandı. 17.

gün uygulama tüm gruplar için geçerli olup ME modelinin pekiştirme dahil oluşabilmesi için gerekli süre 17 gündür.

Grup 2 (Epilepsi Grubu): Hayvanlara 17 gün boyunca adlibitum bakım ve besleme yapıldıktan sonra “*Epilepsi Modelinin Oluşturulması*” başlığında olduğu üzere epileptiform aktivite oluşturmak üzere 17. gün 1.25 mg/kg intraperitoneal (ip) üretan anestezisi altında intrakortikal (ic) yoldan 2 µl hacimde penisilin uygulandı. Epileptik aktiviteye ait diken dalga sayısı, genliği, latens süresi ile ECoG değerleri 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Kayıt sonrası hayvanlar intrakardiyak punksiyon ile sakrifiye edilerek 5 ml alınan kandan 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumları ELİSA testleri yapılana kadar -80 °C de saklandı.

Grup 3 (Maksillar Ekspansiyon Grubu): Hayvanlara çalışmanın ilk günü “*Genişletme Apareyinin ve Deneyin Uygulanması*” başlığı altında yazıldığı protokol üzere intramusküler (im) ksilazin-ketamin 90/10 mg/kg anestezisi altında RME apareyi yerleştirildikten sonra kemirme yetenekleri zayıfladığından dolayı daha iyi beslenebilmeleri ve kilo kaybı yaşamamaları için 17 gün boyunca yemleri ıslatılarak adlibitum bakım ve besleme yapıldı. 17. gün 1.25 mg/kg intraperitoneal (ip) üretan anestezisi altında intrakortikal (ic) yoldan 2 µl hacimde SF uygulanarak elektrofizyolojik EKG değerleri 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Kayıt sonrası sıçanlar intrakardiyak punksiyon ile sakrifiye edilerek 5 ml alınan kandan 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumları ELİSA testleri yapılana kadar -80 °C de saklandı.

Grup 4 (Maksiller Ekspansiyon + Epilepsi Grubu): Hayvanlara çalışmanın ilk günü “*Genişletme Apareyinin ve Deneyin Uygulanması*” başlığı altında yazıldığı protokol üzere RME apareyi yerleştirildikten sonra kemirme yetenekleri zayıfladığından dolayı daha iyi beslenebilmeleri ve kilo kaybı yaşamamaları için 17 gün boyunca yemleri ıslatılarak adlibitum bakım ve besleme yapıldı ve 17. gün “*Epilepsi Modelinin Oluşturulması*” başlığında belirtildiği gibi epileptiform aktivite oluşturmak üzere 1.25 mg/kg ip üretan anestezisi altında intrakortikal yoldan 2 µl hacimde penisilin uygulanarak epileptik aktiviteye ait diken dalga sayısı, genliği, latens süresi ile ECoG değerleri 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Kayıt sonrası hayvanlar intrakardiyak punksiyon ile sakrifiye edilerek alınan 5 ml kan 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi ve ELİSA testleri yapılana kadar -80’ °C de saklandı.

3.3 Deney Gruplarına Uygulanacak İşlemlerin Hazırlanışı

3.3.1 ME Apareyinin Hazırlanışı

Genişletme apareyi 0.014’’ çaplı, paslanmaz çelik yuvarlak telden, zembereğin kolları arasındaki mesafe 10 mm, heliks çapı 2 mm olacak şekilde genişletme zembereğinin heliks çapı 2 mm olacak şekilde büküm yapılarak hazırlandı. Gauge yardımıyla apareyin uyguladığı kuvvet miktarı 30 gr olarak ölçüldü (Fotoğraf 3.1.).



Genişletme Apareyi

Gauge yardımıyla apareyin uyguladığı kuvvet miktarı 30 gr olarak ölçüldü.

Fotoğraf 3.1. Genişletme Apareyinin Hazırlanışı

3.3.2 Uygulanacak İlaçların Hazırlanışı

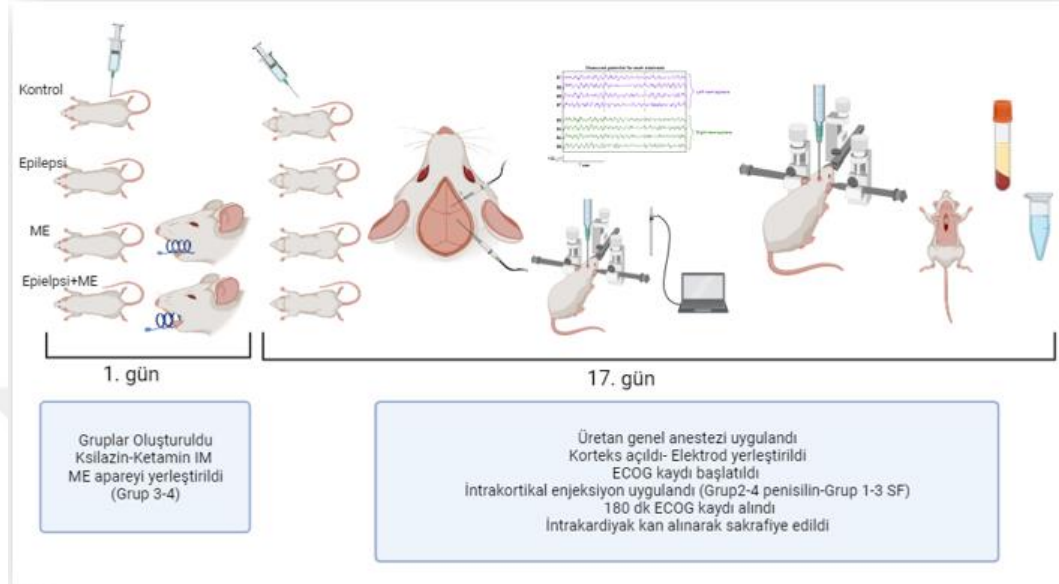
Çalışmada kullanılacak üretan, ksilazin/ketamin anestezi maddeleri ve penisilin, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden temin edildi. Hayvanlara uygulanan ksilazin/ketamin ve üretan anestezi maddesi oda sıcaklığında saklandı. Üretan anestezi maddesi hayvan ağırlığına göre hassas terazide ölçülerek her hayvan için anında hazırlanarak kullanıldı. Epilepsi modeli oluşturulurken kullanılan penisilin ependorf içerisinde 4 °C de muhafaza edildi. Penisilin tüpü gün aşırı yenilendi. Kullanılan tüm ilaçların dozları Tablo 3.2 de verildi.

Tablo 3.2. Deney Gruplarına Uygulanan İlaçlar

Uygulanacak Madde	Doz	Veriliş Şekli
<i>Ksilazin/Ketamin</i>	90/10 mg/kg	İntramüsküler
<i>Üretan</i>	1.25 mg/kg	İntraperitoneal
<i>Penisilin</i>	2 µl	İntrakortikal

3.4 Deney Uygulamaları

Deney grupları oluşturulduktan sonra 1. gün ve 17. gün deney uygulama protokolü aşağıda gösterilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Deney Protokolü

3.4.1 Genişletme Apareyinin Uygulanması

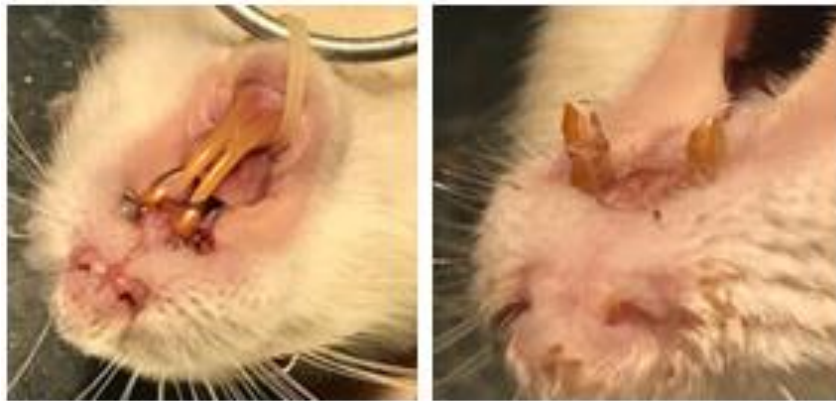
Ratlara yapılmış olan tüm uygulamalar genel anestezi altında gerçekleştirildi. Genel anestezi için ksilazin/ketamin intramusküler olarak 90/10 mg/kg olacak şekilde kombine edildi. Genişletme apareyi 0.014'' çaplı, paslanmaz çelik yuvarlak telden büküldü. Bükümler milimetrik kâğıt üzerinde hazırlanarak standardize edildi. Genişletme zembereğinin heliks çapı 2 mm, zembereğin kolları arasındaki mesafe ise 10 mm olarak hazırlanıp, gauge (Orthodontic Tensiometer, Morelli Orthodontia, Sorocaba, Brazil) yardımıyla apareyin uyguladığı kuvvet miktarı 30 gr olarak ölçüldü (Fotoğraf 3.2). 5 günlük genişletme periyodundan sonra 12 günlük pekiştirme dönemine geçildi (Fotoğraf 3.3). ME tedavisi pekiştirme dönemi dahil 17 gün sürdü (Fotoğraf 3.4).



Fotoğraf 3.2. Genişletme Aparentinin Uygulanması



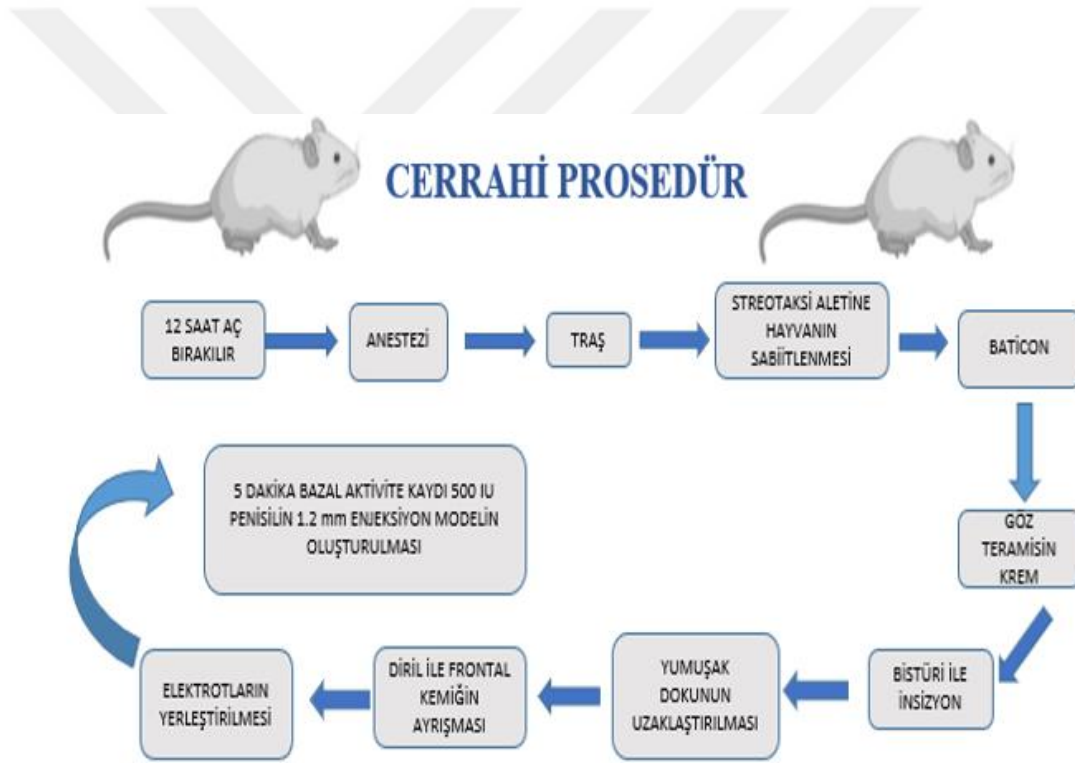
Fotoğraf 3.3. Deneyin 5. Günü Üst Çene Genişlemesinin (ME) Gerçekleşmesi



Fotoğraf 3.4. Deneyin 17. Günü Pekiştirme Tedavisinin Tamamlanması

3.4.2 Epilepsi Modelinin Oluşturulması

Epilepsi modeli oluşturulmasındaki cerrahi prosedür aşağıda gösterilmiştir (şekil 3.2). 1.25 mg/kg ip üretan anestezisi altında sıçanlar başlarının st kısmından kulaklarının arkalarına kadar kılları uzaklaştırmak için traşları yapıldı. Kafa derisi insizyonları (vertikal ve horizontal olarak) yapılarak yumuşak doku uzaklaştırıldı. Bregma keşişimi bulundu. Kafatası, bregmanın sağından 2mm derine, 2mm posterior, 2mm lateral koordinatlarında bir tur motoru ile çembersel hareketler yapılarak inceltildi. embersel hareketlerle inceltilen kafatası kemiğı, uzaklaştırıldı (Fotoğraf 3.5).



şekil 3.2. Cerrahi Prosedür



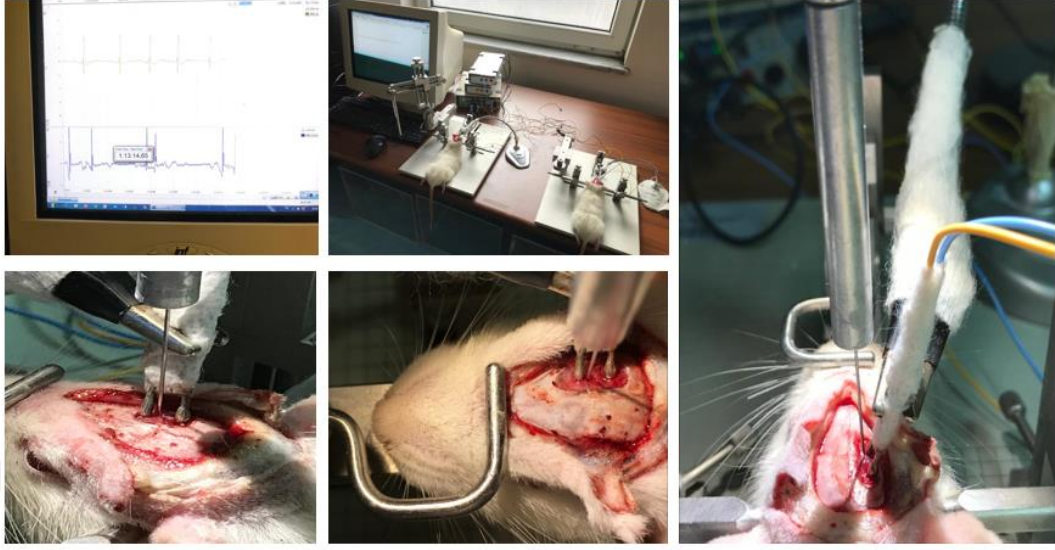
Fotoğraf 3.5. Hayvanların Kafatası Kemiğinin Uzaklaştırılması

Korteks ortaya çıkarılınca hayvanlar stereotaksik cihaza sabitlendi. 2 adet elektrot elektrofizyolojik kayıta kullanıldı. Negatif elektrot, sagital sütürün 2 mm lateraline, bregmanın 5 mm posterioruna; pozitif elektrot, sagital sütürün 2 mm lateraline, bregmanın 1 mm anterioruna yerleştirildi (Fotoğraf 3.6). Topraklama maksadıyla kuyruk kısmına kayıt jeli sürülerek 1 adet elektrot sabitlendi.



Fotoğraf 3.6. Elektrotların Yerleştirilmesi

Penisilin modeli için; penisilin, hamilton enjektörü vasıtasıyla 2 µl intrakortikal olarak uygulandı ve 180 dk boyunca kayıt alınarak elektrofizyolojik parametrelere (diken dalga sayıları, genlikleri ve latens süreleri) bakıldı (Fotoğraf 3.7).



Fotoğraf 3.7. Penisilin Enjeksiyonu ve ECoG Kayıtlarının Alınması

3.4.3 Tüm Grupların ECoG Kayıtlarının Alınması

Penisilin ile Uyarılan Ratlarda Epileptiform Aktivite Kaydının Alınması

Grup 2 (Epilepsi) ve Grup 4 (Epilepsi + ME) gruplarında korteks'in 1,2 mm derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak uygulanmasıyla epileptiform aktivite oluşturuldu. Epileptik deşarjlar penisilin enjeksiyonunu takiben 3-5 dakika sonra diken dalga oluşumları ile ortaya çıktı. Penisilin enjeksiyonundan sonra 180 dk boyunca ECoG kayıtları alındı. Elde edilen kayıtlar, Power Lab sistemi ile 10'ar dakikalık periyotlara bölünerek oluşan diken dalga sayıları ve dalgaların genlikleri değerlendirildi.

Serumfizyolojik Uygulanan Ratlarda ECoG Kayıtlarının Alınması

Grup 1 (Kontrol) ve Grup 3 (ME) gruplarında korteksin 1,2 mm derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile serumfizyolojik 2 µl i.c. olarak uygulandı. SF enjeksiyonundan sonra 180 dk boyunca ECoG kayıtları alındı. Elde edilen kayıtlar, Power Lab sistemi ile 10'ar dakikalık periyotlara bölünerek değerlendirildi.

3.4.4 Tüm Grupların Kan Örneklerinin Alınması

180 dk kayıt alınan hayvanlar; insize edilerek intrakardiyak punksiyon ile kanları alındı. Kanlar; sarı kapaklı jelli kan alma tüplerine aktarıldı, 4000 rpm 10 dk santrifüj edildi (Fotoğraf 3.8.). Elde edilen serumlar endorf tüplere alındı, -80 °C de saklandı. Bu yöntemle alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan çeşitli biyokimyasal parametrelerin (TAS, TOS, İMA) ölçümleri yapıldı.

3.5 Biyokimyasal Değerlendirme

Alınan örneklerden serum total ve native tiyol düzeyleri Erel ve ark.'nın bulmuş olduğu otomatik spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Dinamik disülfid miktarı, total tiyol ile native tiyol arasındaki farkın yarısı olarak hesaplandı. Disülfid / total tiyol, disülfid / native tiyol, native tiyol / total tiyol oranları elde edilen sonuçlarla hesaplandı. Alınan örneklerden İMA düzeyi Bar-Or ve ark.'nın bulduğu yöntem olan spektrofotometrik olarak albumin kobalt bağlama testi ile ölçüldü. Sonuçlar absorbans ünite (ABSU) olarak belirtildi.

Örnekler analizden önce kademeli olarak çözdürüldü. Serum TAS, TOS, İMA düzeyleri, Rel Assay ticari kiti (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü.

TOS: Örneklerin TOS düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak hidrojen peroksit kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ (Hidrojen Peroksit) equiv/lt olarak ifade edildi.

TAS: Örneklerin TAS düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/ L olarak ifade edildi.

OSİ Hesaplaması: OSİ, oksidatif stresin bir göstergesidir. TAS'ın birimi $\mu\text{mol Trolox ekivalent/L}$ 'ye çevrilir ve " $\text{OSİ} = \text{TOS} / \text{TAS}$ " formülü kullanılarak hesaplanır (182). Böylece TOS ile TAS bölünerek OSİ hesaplandı.

İMA: Örneklerin İMA düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü ve sonuçlar ABSU (absorbans-unit) olarak verildi.



Fotoğraf 3.8. İntrakardiyak Punksiyon Yöntemiyle Kan Örneklerinin Alınması, Serum Örneklerinin Elde Edilmesi.

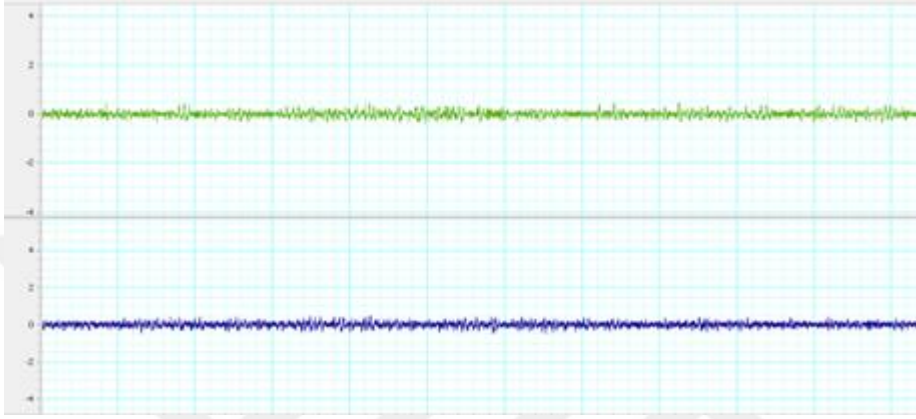
3.6 İstatistik

Her hayvan için 10'ar dakikalık zaman dilimlerinden oluşan toplam 180 dakikalık kayıttan elde edilen diken dalga sıklığı, diken dalga genliği verileri “Lab Chart 8, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya” yazılım programı ile analiz edildi. Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için “IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 16” bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, uç değerler ve çeyrekler arası aralık (IQR, interquartile range) ayrıca ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları verildi. Daha sonra çoklu grup karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi One Way ANOVA testi kullanılarak anlamlı farklılık içeren karşılaştırmalar belirlendi. Anlamlı farklılık tespit edilen gruplarda alt grup analizleri için Tukey's HSD ve LSD yapıldı. İstatistiksel olarak p değerinin 0,05'ten küçük olduğu farklılıklar önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

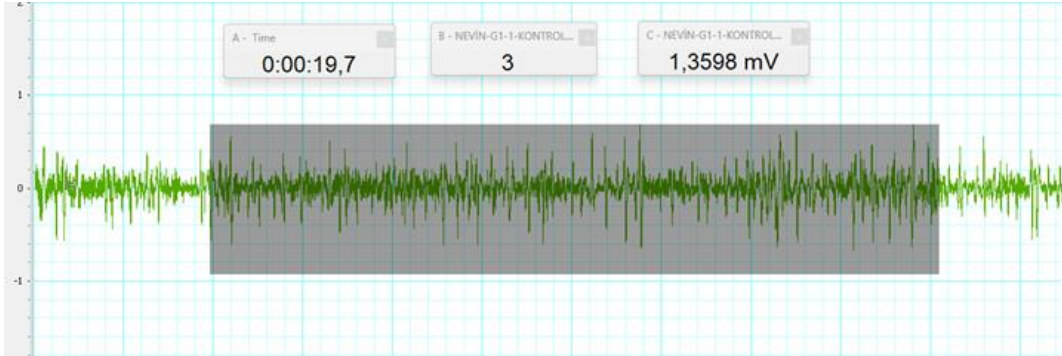
Bu çalışmada, her bir grupta 9 rat planlanmış olmakla beraber çalışma sırasında hayvanların ölmesinden dolayı her bir grupta en az 7 sıçan olmak üzere Grup 1 (kontrol n=7), Grup 2 (Epilepsi n=9), Grup 3 (ME n=8), Grup 4 (Epilepsi+ME n=9) 4 grup toplam 33 sıçan ile çalışıldı.

Tüm hayvanların bazal aktivite kaydı alındı (Fotoğraf 4.1).



Fotoğraf 4.1. Bazal Kayıt Örnekleri

Bazı hayvanlarda bazal aktivite kaydı esnasında bir miktar epileptik aktiviteye rastlandı (Fotoğraf 4.2).

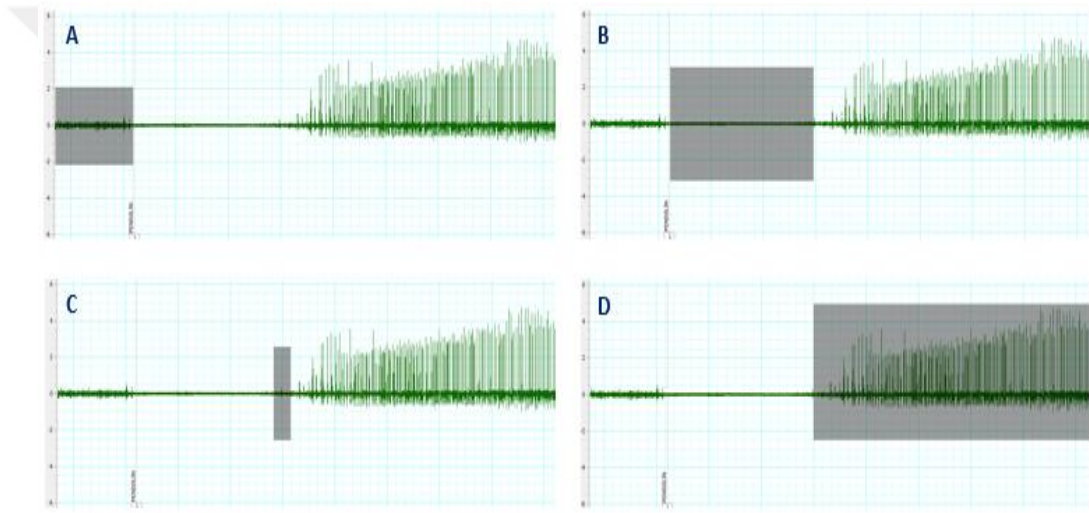


Fotoğraf 4.2. Bazal Kayıt Esnasında Rastlanan Epileptik Aktiviteye Örnek

Penisilin ile Uyarılan Ratlarda Epileptiform Aktivite Kaydının Alınması

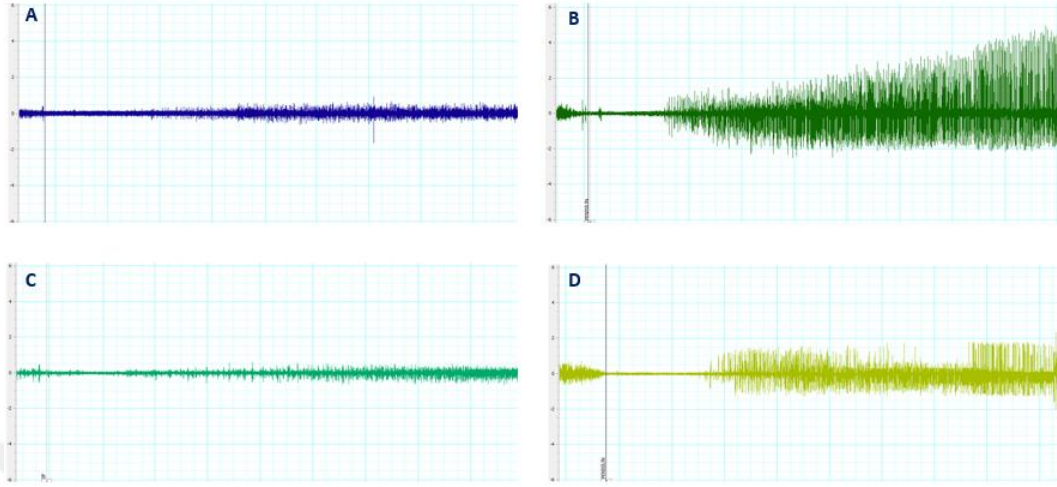
Grup 2 (Epilepsi) ve Grup 4 (Epilepsi+ME) gruplarında korteksin 1,2 mm derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin ic. olarak uygulanmasıyla epileptiform aktivite oluşturuldu. Epileptik deşarjlar penisilin enjeksiyonunu takiben 3-5 dakika sonra diken dalga oluşumları ile ortaya çıktı. Penisilin enjeksiyonundan sonra 180 dk boyunca ECoG kayıtları alındı. Elde edilen

kayıtlar, Power Lab sistemi ile 10'ar dakikalık periotlara bölünerek oluşan diken dalga sayıları ve dalgaların genlikleri değerlendirildi. Epilepsi oluşturulan gruplardan elde edilen bazal ve 1. periot ECoG kaydı (Fotoğraf 4.3), bazal kayıt (Fotoğraf 4.3.A), ilk epileptiform aktivite (Fotoğraf 4.3.B), latens dönemi (Fotoğraf 4.3.C) ve 7 dakikalık kayıt (Fotoğraf 4.3.D) örneği aşağıda gösterildi. Kayıt alımı sona erdikten sonra deneklerin 'intrakardiyak punksiyon' yöntemi ile sakrafizasyonu gerçekleştirildi. Bu yöntemle alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan çeşitli biyokimyasal parametrelerin (TAS, TOS, İMA) ölçümleri yapıldı.



Fotoğraf 4.3. Epilepsi Grubundan Alınan Bazal ve İlk 10 dk'lık Kayıt (1. Periyot)
4.3.A. Penisilin Enjeksiyonu Öncesi Bazal Kayıt
4.3.B. Penisilin Enjeksiyonu Sonrası Latens Dönemi
4.3.C. Üçüncü Dakikada Görülen İlk Epileptiform Aktivite
4.3.D. Latens Sonrası Görülen 7 dk'lık Kayıt (1. Periyot Sonuna Kadar)

Bütün gruplar için karşılaştırmalı ECoG kayıtlarına örnek aşağıda gösterilmiştir (Fotoğraf 4.4).



Fotoğraf 4.4. Tüm Gruplar İçin ECoG Kayıt Örneği

- A: Kontrol grubu için ECoG kayıt örneği
B: Epilepsi grubu için ECoG kayıt örneği
C: ME grubu için ECoG kayıt örneği
D: ME+Epilepsi grubu için ECoG kayıt örneği

Gruplar arası bazal aktivite düzeyleri değerlendirildiğinde dört farklı grup verisini ANOVA (Varyans Analizi) testi yaparak karşılaştırdığımızda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,07$) Tablo 4.1 de gösterildi.

Tablo 4.1. Gruplar Arası Bazal Aktivite Düzeyleri Karşılaştırması

Grup	Mean ($\pm$ st)	Median (min-max)	p=*
Kontrol	7.7 ($\pm$ 0.3)	7.8 (7.3-7.9)	0.07
Epilepsi	7.5 ($\pm$ 0.8)	7.7 (5.5-8.1)	
ME	7.9 ($\pm$ 0.1)	7.9 (7.7-7.9)	
Epilepsi+ME	7.1 ($\pm$ 0.7)	7.1 (6.1-8.1)	

* One Way ANOVA ME: Maksiller Ekspansiyon

Çalışmada her bir grupta bulunan sıçanlarda ilk önce bazal aktivite değerlendirildi. Buna göre bazal kayıtlarda bir miktar epileptik aktivite tespit edildi. Benzer şekilde kontrol ve ME gruplarında da bir miktar epileptik aktiviteye rastlandı (Şekil 4.1.A).

Gruplar Arası Epilepsi Başlangıç Latens Süreleri Karşılaştırması

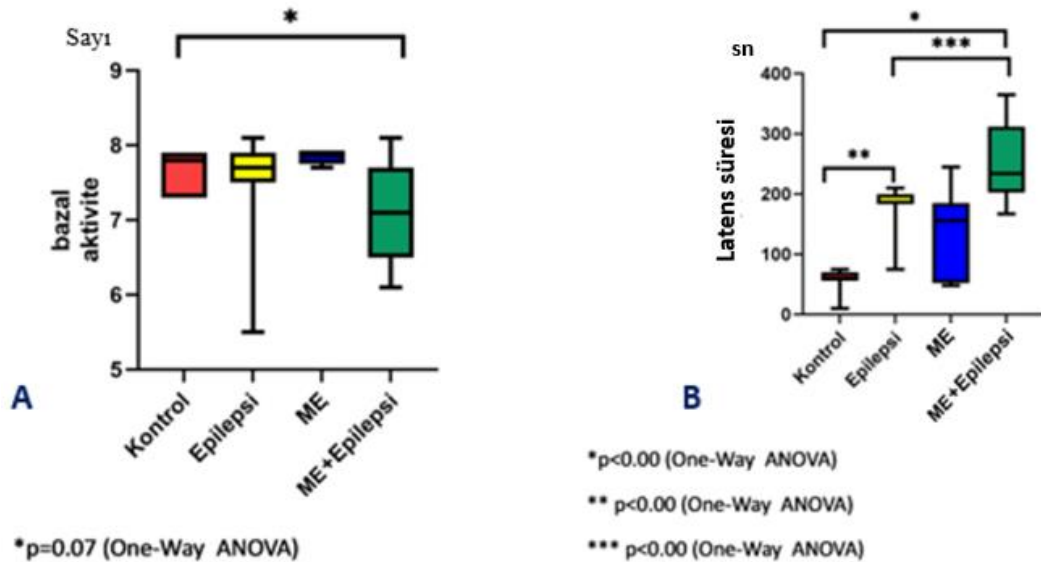
Her bir grupta epilepsi başlangıç latansları değerlendirildiğinde ANOVA (Varyans Analizi) testi yaparak karşılaştırdığımızda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı fark çıktı ($p < 0.00$). Gruplar arası hangi grupların birbirinden farklı olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Tukey's HSD yapıldı. Özellikle Epilepsi Grubu ile Kontrol Grubu ve ME+Epilepsi Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görüldü sırasıyla ($p = 0.001$, $p = 0.04$) (Tablo 4.2). Bu durum ME+Epilepsi Grubunda epileptik nöbetlerin Epilepsi Grubundan daha geç başladığını göstermesi açısından anlamlıdır (Şekil 4.1.B).

Tablo 4.2. Gruplar Arası Epilepsi Başlangıç Latens Süreleri Karşılaştırması

Grup	Mean ($\pm$ St)	Median (min-max)	p=*		
Kontrol	56 (± 22)	60 (10-75)	0.001**	0.04**	0.00**
Epilepsi	179 (± 40)	186 (75-210)			
ME	135 (± 73)	156 (48-245)			
Epilepsi+ME	251 (± 66)	234 (167-365)			

* One Way ANOVA ** Tukey's HSD ME: Maksiller Ekspansiyon

Değerler saniye cinsinden verilmiştir



Şekil 4.1. Gruplar Arası Bazal Aktivite ve Latens Değerleri Karşılaştırması

4.1.A. Gruplar Arası Bazal Aktivite Karşılaştırması

4.1.B. Gruplar Arası Latens Değerleri Karşılaştırması

Gruplar Arası Diken-Dalga Sayıları Karşılaştırması

Her bir grupta ECoG kayıtlarının 10 dakikalık periyotlarda kaydedilen diken dalga sayılarını One-Way ANOVA (Varyans Analizi) testi yaparak karşılaştırdığımızda gruplar arasında tüm periyotlarda (P1-P18) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.00$). Gruplar arası hangi grupların birbirinden farklı olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Tukey's HSD yapıldı. Epilepsi oluşturulmayan ve periyotlarda epileptik nöbet görülmeyen Kontrol Grubu ile ME Grubu arasında tüm periyotlarda istatistiksel olarak herhangi bir farkın olmadığı görüldü ($p=1$). Yine epileptik nöbet görülmeyen Kontrol Grubu ve ME Grubu ile Epilepsi Grubu ve ME+Epilepsi Grubu arasında tüm periyotlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu görüldü ($p<0.00$). Bu sebeple tabloda periyotlar arası değerlendirmede Epilepsi Grubu ile ME+Epilepsi Grubu arasındaki istatistiksel karşılaştırma p değeri olarak verilmiştir (Tablo 4.3). Alt grup analizinde Epilepsi Grubu ile ME+Epilepsi Grubu diken-dalga sayılarının karşılaştırmasında özellikle ilk 5 periyotta anlamlı farklılığın görülmesi dikkat çekicidir. Yani ME yapılan epilepsi grubunda ilk 50 dakika epileptik nöbet diken dalga sayısının düşmesi, epileptik nöbet sıklığının ME ile azaldığını göstermesi açısından anlamlıdır. Yine aynı şekilde son 4 periyotta yani 180 dakikalık kaydın son 40 dakikasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ME yapılan epilepsi grubunda nöbet sıklığının azaldığını göstermektedir (Tablo.4.3).

Tablo 4.3. Grupların Diken-Dalga Sayılarının Tüm Periyotlarda Karşılaştırılması

<i>Diken-Dalga Periyot</i>		<i>Mean(±St)</i>	<i>Median (min-max)</i>	<i>p=**</i>	<i>p=*</i>
P1	Kontrol	4.6 (±1.1)	4 (3-6)	0.01	<0.00
	Epilepsi	195 (±81.1)	170 (99-335)		
	ME	1.9 (±0.8)	2 (1-3)		
	ME+Epilepsi	99.3 (±74.6)	86 (3-211)		
P2	Kontrol	1.6 (±0.5)	2 (1-2)	0.00	<0.00
	Epilepsi	259 (±67)	248 (166-393)		
	ME	0.8 (±0.7)	1 (0-2)		
	ME+Epilepsi	160 (±80)	190 (8-280)		
P3	Kontrol	0.3 (±0.5)	0 (0-1)	0.01	<0.00
	Epilepsi	281 (±41)	267 (232-337)		
	ME	0.8 (±0.7)	1 (0-2)		
	ME+Epilepsi	192 (±102)	231 (16-332)		
P4	Kontrol	0.3 (±0.5)	0 (0-1)	0.01	<0.00
	Epilepsi	290 (±66)	275 (212-380)		
	ME	0.5 (±0.8)	0 (0-2)		
	ME+Epilepsi	180 (±111)	185 (27-374)		

P5	Kontrol	0.1 (± 0.4)	0 (0-1)	0.01	<0.00
	Epilepsi	290 (± 91)	271 (180-414)		
	ME	0.4 (± 0.5)	0 (0-1)		
	ME+Epilepsi	170 (± 113)	212 (22-324)		
P6	Kontrol	0	0	0.1	<0.00
	Epilepsi	269 (± 79)	275 (162-392)		
	ME	0.3 (± 0.5)	0 (0-1)		
	ME+Epilepsi	180 (± 126)	202 (20-341)		
P7	Kontrol	0.3 (± 0.5)	0 (0-1)	0.4	<0.00
	Epilepsi	256 (± 88)	230 (156-399)		
	ME	0.3 (± 0.5)	0 (0-1)		
	ME+Epilepsi	193 (± 123)	212 (23-391)		
P8	Kontrol	0	0	0.5	<0.00
	Epilepsi	244 (± 95)	223 (130-384)		
	ME	0.1 (± 0.4)	0 (0-1)		
	ME+Epilepsi	189 (± 125)	182 (24-402)		
P9	Kontrol	0.1 (± 0.4)	0 (0-1)	0.7	<0.00
	Epilepsi	240 (± 103)	209 (126-407)		
	ME	0.8 (± 1.2)	0 (0-3)		
	ME+Epilepsi	194 (± 141)	189 (22-464)		
P10	Kontrol	0.3 (± 0.5)	0 (0-1)	0.6	<0.00
	Epilepsi	238 (± 95)	215 (130-386)		
	ME	0.1 (± 0.4)	0 (0-1)		
	ME+Epilepsi	187 (± 123)	197 (23-414)		
P11	Kontrol	0.9 (± 0.9)	1 (0-2)	0.7	<0.00
	Epilepsi	228 (± 89)	211 (127-359)		
	ME	0.5 (± 0.8)	0 (0-2)		
	ME+Epilepsi	188 (± 114)	186 (26-393)		
P12	Kontrol	0.1 (± 0.4)	0 (0-1)	0.5	<0.00
	Epilepsi	227 (± 92)	182 (125-364)		
	ME	0.3 (± 0.5)	0 (0-1)		
	ME+Epilepsi	178 (± 111)	179 (23-357)		
P13	Kontrol	0.7 (± 1.3)	0 (0-3)	0.3	<0.00
	Epilepsi	217 (± 86)	193 (112-318)		
	ME	0.4 (± 0.7)	0 (0-2)		
	ME+Epilepsi	157 (± 91)	204 (13-255)		
P14	Kontrol	0.9 (± 0.9)	1 (0-2)	0.06	<0.00
	Epilepsi	213 (± 83)	223 (100-317)		
	ME	0.1 (± 0.4)	0 (0-1)		
	ME+Epilepsi	140 (± 76)	155 (29-226)		
P15	Kontrol	0.4 (± 0.8)	0 (0-2)	0.00	<0.00
	Epilepsi	225 (± 88)	259 (110-344)		
	ME	0.4 (± 0.7)	0 (0-2)		
	ME+Epilepsi	111 (± 70)	93 (12-212)		
P16	Kontrol	0.7 (± 0.8)	1 (0-2)	0.00	<0.00
	Epilepsi	216 (± 86)	236 (113-336)		
	ME	0.4 (± 0.7)	0 (0-2)		
	ME+Epilepsi	107 (± 69)	99 (14-208)		

P17	Kontrol	0.6 (± 0.8)	0 (0-2)	0.01	<0.00
	Epilepsi	204 (± 94)	227 (91-329)		
	ME	0.3 (± 0.7)	0 (0-2)		
	ME+Epilepsi	107 (± 70)	118 (19-206)		
P18	Kontrol	0.4 (± 0.5)	0 (0-1)	0.01	<0.00
	Epilepsi	188 (± 96)	172 (46-343)		
	ME	0.4 (± 0.5)	0 (0-1)		
	ME+Epilepsi	90 (± 62)	80 (12-181)		

p=* One-Way ANOVA

p=** Tukey's HSD (Epilepsi-Epilepsi+ME)

p=1 Tukey's HSD (Kontrol-ME),

p<0.00 Tukey's HSD (Kontrol-Epilepsi)

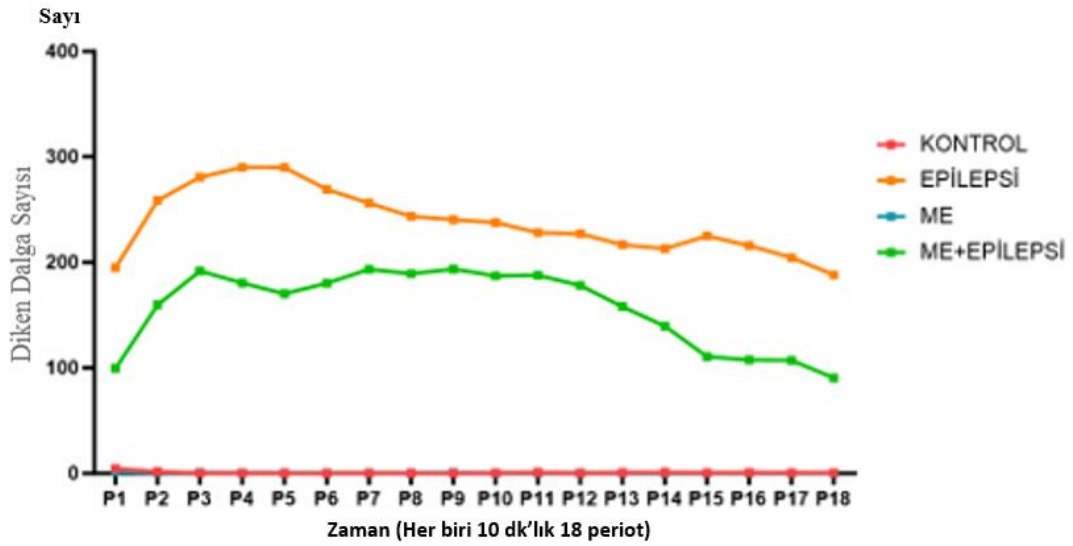
p<0.00 Tukey's HSD (Kontrol-Epilepsi+ME),

p<0.00 Tukey's HSD (ME-Epilepsi)

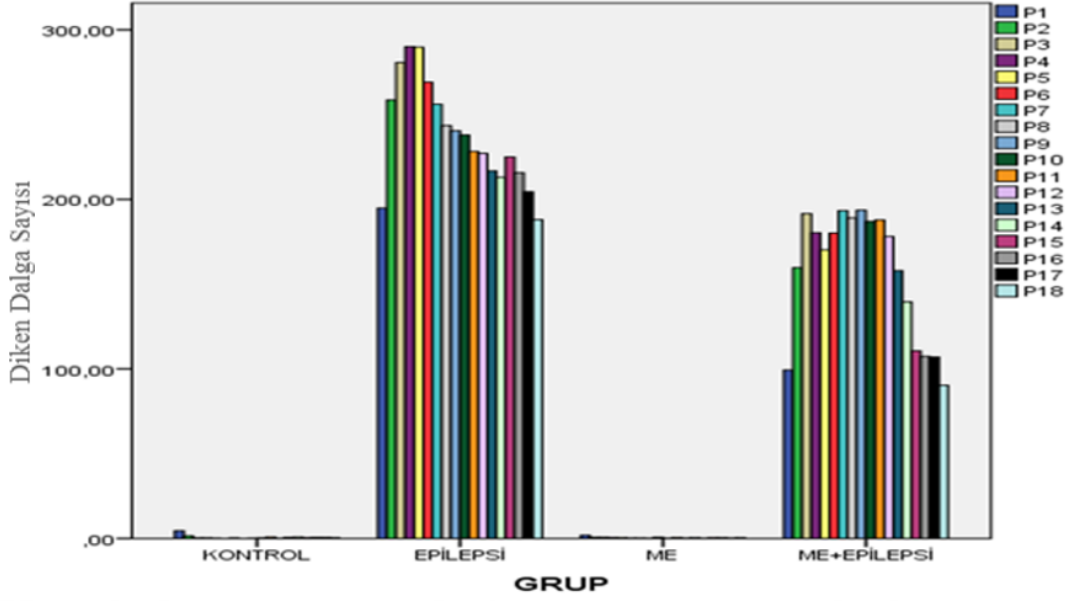
p<0.00 Tukey's HSD (ME-Epilepsi+ME)

Değerler sayı cinsinden verilmiştir.

Gruplararası diken dalga sayı karşılaştırması çizgi grafik (Şekil 4.2) ve çubuk grafik (Şekil 4.3) olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Gruplar Arası Diken-Dalga Sayılarının Karşılaştırması



Şekil 4.3. Grupların Tüm Periyotlarda Diken-Dalga Sayılarının Karşılaştırması
Çubuk Grafiği

Gruplar Arası Diken Dalga Genlik Değerlerinin Karşılaştırması

Her bir grupta ECOG kayıtlarının 10 dakikalık periyotlarda kaydedilen diken dalga genliklerini One-Way ANOVA (Varyans Analizi) testi yaparak karşılaştırdığımızda gruplar arasında tüm periyotlarda (P1A-P18A) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.00$). Gruplar arası hangi grupların birbirinden farklı olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Tukey's HSD yapıldı. Epilepsi oluşturulmayan ve periyotlarda epileptik nöbet görülmeyen kontrol grubu ile ME grubu arasında tüm periyotlarda istatistiksel olarak herhangi bir farkın olmadığı görüldü ($p = 1$). Yine epileptik nöbet görülmeyen kontrol grubu ve ME grubu ile Epilepsi ve ME+Epilepsi arasında tüm periyotlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu görüldü ($p < 0.00$). Bu sebeple tabloda periyotlar arası değerlendirmede epilepsi ile ME+epilepsi arasındaki istatistiksel karşılaştırma p değeri olarak verilmiştir. Alt grup analizinde Epilepsi grubu ile ME+Epilepsi grubu karşılaştırmasında özellikle ilk 12 periyotta anlamlı farklılığın görülmesi dikkat çekicidir. Yani ME yapılan epilepsi grubunda ilk 120 dakika epileptik nöbet diken dalga genliklerinin düşmesi, epilepsi şiddetinin azaldığını göstermesi açısından önemlidir (Tablo.4.4). Gruplar arası diken dalga genlik değerleri karşılaştırması çizgi grafik (Şekil 4.4) ve çubuk garafik (Şekil 4.5) olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Grupların Diken-Dalga Genlik Değerlerinin Tüm Periotlarda Karşılaştırması

Genlik Periot		Mean($\pm$St)	Median (min-max)	p=**	p=*
P1A	Kontrol	0.9 ($\pm$ 0.1)	0.9 (0.8-1)	0.00	<0.00
	Epilepsi	4.8 ($\pm$ 2.5)	4.7 (1.7-9)		
	ME	0.5 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.2-0.7)		
	ME+Epilepsi	1.9 ($\pm$ 1.7)	1.5 (0.5-6)		
P2A	Kontrol	0.8 ($\pm$ 0.2)	0.9 (0.5-1)	0.01	<0.00
	Epilepsi	4.7 ($\pm$ 2.2)	4.2 (1.3-7.7)		
	ME	0.5 ($\pm$ 0.1)	0.5 (0.3-0.6)		
	ME+Epilepsi	2.3 ($\pm$ 1.8)	1.7 (0.3-6)		
P3A	Kontrol	0.8 ($\pm$ 0.1)	0.8 (0.7-1)	0.00	<0.00
	Epilepsi	5 ($\pm$ 2)	5 (1.8-7.2)		
	ME	0.6 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.4-0.8)		
	ME+Epilepsi	2 ($\pm$ 1.7)	1.5 (0.3-5.3)		
P4A	Kontrol	0.7 ($\pm$ 0.2)	0.8 (0.5-1)	0.00	<0.00
	Epilepsi	5 ($\pm$ 1.9)	5.3 (2-7.5)		
	ME	0.5 ($\pm$ 0.1)	0.5 (0.4-0.7)		
	ME+Epilepsi	2 ($\pm$ 1.6)	1.6 (0.3-5.3)		
P5A	Kontrol	0.7 ($\pm$ 0.2)	0.7 (0.5-0.9)	0.00	<0.00
	Epilepsi	4.7 ($\pm$ 1.9)	4.9 (1.5-7.2)		
	ME	0.6 ($\pm$ 0.1)	0.5 (0.5-0.7)		
	ME+Epilepsi	2 ($\pm$ 1.5)	1.6 (0.3-5.3)		
P6A	Kontrol	0.6 ($\pm$ 0.1)	0.6 (0.5-0.8)	0.00	<0.00
	Epilepsi	4.7 ($\pm$ 2.1)	4.8 (1.4-6.8)		
	ME	0.5 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.3-0.7)		
	ME+Epilepsi	2.2 ($\pm$ 1.7)	2 (0.6-5.2)		
P7A	Kontrol	0.6 ($\pm$ 0.2)	0.6 (0.5-0.8)	0.01	<0.00
	Epilepsi	4.5 ($\pm$ 2.4)	4.6 (1.2-8.5)		
	ME	0.6 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.3-0.8)		
	ME+Epilepsi	2 ($\pm$ 1.4)	1.8 (0.6-4.5)		
P8A	Kontrol	0.6 ($\pm$ 0.2)	0.6 (0.4-0.8)	0.01	<0.00
	Epilepsi	4.3 ($\pm$ 2.6)	4.4 (0.7-8.8)		
	ME	0.5 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.3-0.7)		
	ME+Epilepsi	1.9 ($\pm$ 1.2)	1.6 (0.6-4.2)		
P9A	Kontrol	0.6 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.4-0.8)	0.01	<0.00
	Epilepsi	4.4 ($\pm$ 2.5)	4.4 (0.5-8.4)		
	ME	0.5 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.3-0.7)		
	ME+Epilepsi	1.9 ($\pm$ 1.1)	2 (0.6-3.9)		
P10A	Kontrol	0.6 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.4-0.9)	0.01	<0.00
	Epilepsi	4.3 ($\pm$ 2.5)	5.2 (0.4-8.4)		
	ME	0.6 ($\pm$ 0.1)	0.6 (0.4-0.7)		
	ME+Epilepsi	2 ($\pm$ 1.1)	1.9 (0.5-3.5)		
P11A	Kontrol	0.6 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.3-0.9)	0.01	<0.00
	Epilepsi	4.2 ($\pm$ 2.4)	4.8 (0.6-8.5)		
	ME	0.6 ($\pm$ 0.2)	0.5 (0.3-0.8)		
	ME+Epilepsi	2 ($\pm$ 1.1)	2.3 (0.6-3.3)		

P12A	Kontrol	0.6 (± 0.2)	0.5 (0.4-0.9)	0.01	<0.00
	Epilepsi	4.1 (± 2.5)	4.9 (0.6-8.2)		
	ME	0.5 (± 0.1)	0.6 (0.3-0.6)		
	ME+Epilepsi	1.8 (± 1)	1.9 (0.5-3)		
P13A	Kontrol	0.6 (± 0.3)	0.5 (0.4-1)	0.05	<0.00
	Epilepsi	3.7 (± 2.6)	4.1 (0.6-7.9)		
	ME	0.4 (± 0.1)	0.5 (0.2-0.6)		
	ME+Epilepsi	1.9 (± 1)	1.8 (0.5-2.9)		
P14A	Kontrol	0.6 (± 0.2)	0.5 (0.4-0.9)	0.05	<0.00
	Epilepsi	3.5 (± 2.4)	3.8 (0.5-7.5)		
	ME	0.5 (± 0.2)	0.4 (0.2-0.7)		
	ME+Epilepsi	1.9 (± 1)	1.8 (0.6-3)		
P15A	Kontrol	0.6 (± 0.2)	0.6 (0.4-0.8)	0.2	<0.00
	Epilepsi	3.5 (± 2.4)	3.3 (0.5-8.1)		
	ME	0.5 (± 0.2)	0.4 (0.3-0.8)		
	ME+Epilepsi	2 (± 1.1)	1.9 (0.5-3.5)		
P16A	Kontrol	0.6 (± 0.2)	0.6 (0.4-0.8)	0.1	<0.00
	Epilepsi	3.3 (± 2.3)	3.4 (0.4-7.6)		
	ME	0.5 (± 0.1)	0.4 (0.4-0.7)		
	ME+Epilepsi	1.8 (± 1)	1.7 (0.5-3.4)		
P17A	Kontrol	0.6 (± 0.2)	0.5 (0.5-0.9)	0.2	<0.00
	Epilepsi	3.1 (± 2.2)	3.1 (0.4-7.5)		
	ME	0.5 (± 0.1)	0.5 (0.3-0.7)		
	ME+Epilepsi	1.8 (± 1)	1.9 (0.5-3.4)		
P18A	Kontrol	0.6 (± 0.2)	0.5 (0.4-0.9)	0.06	<0.00
	Epilepsi	2.9 (± 2.2)	2.8 (0.2-7.3)		
	ME	0.5 (± 0.2)	0.4 (0.3-0.7)		
	ME+Epilepsi	1.3 (± 0.9)	1.3 (0-2.6)		

p=* One-Way ANOVA, p=** Tukey's HSD

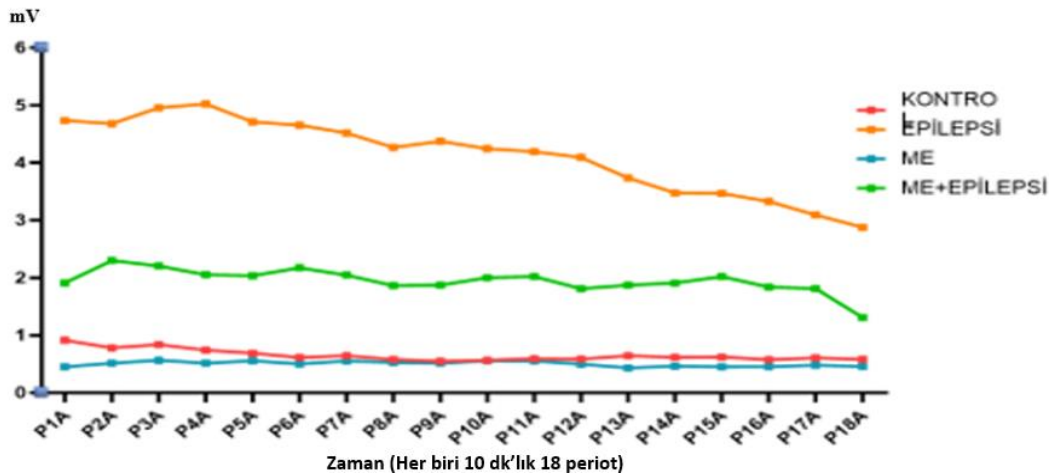
p=1 Tukey's HSD (Kontrol-ME), p<0.00 Tukey's HSD (Kontrol-Epilepsi)

p<0.00 Tukey's HSD (Kontrol- ME+Epilepsi),

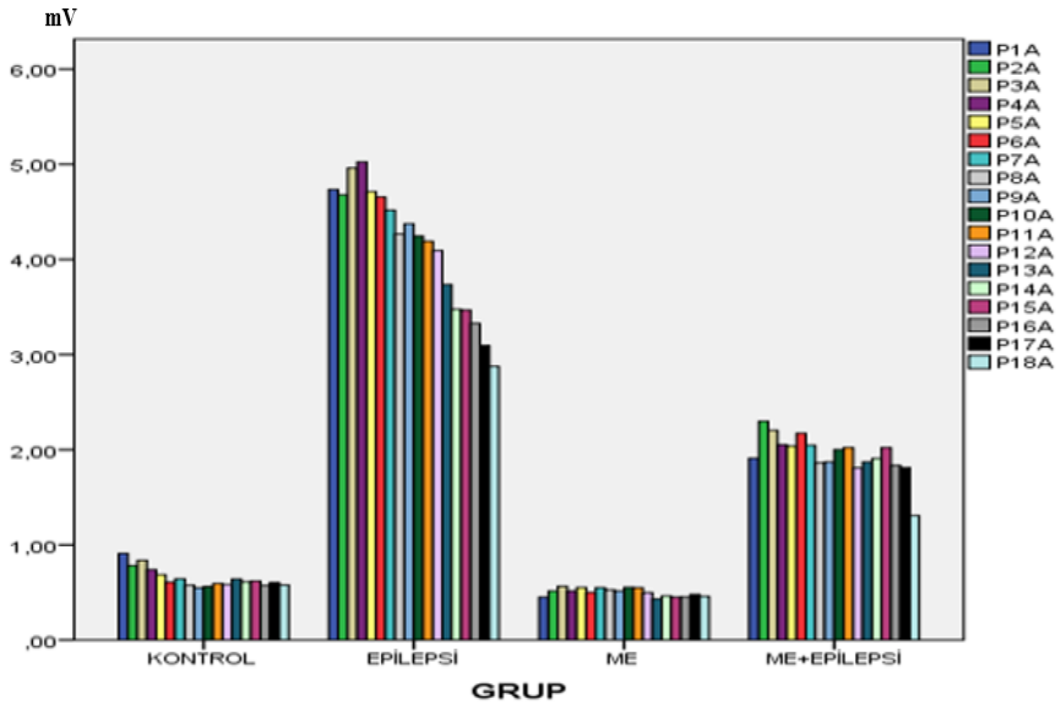
p<0.00 Tukey's HSD (ME-Epilepsi), p<0.00 Tukey's HSD (ME-ME+Epilepsi)

ME: Maksiller Ekspansiyon

Değerler milivolt cinsinden verilmiştir.



Şekil 4.4. Gruplar Arası Diken-Dalgı Genlik Değerlerinin Karşılaştırması

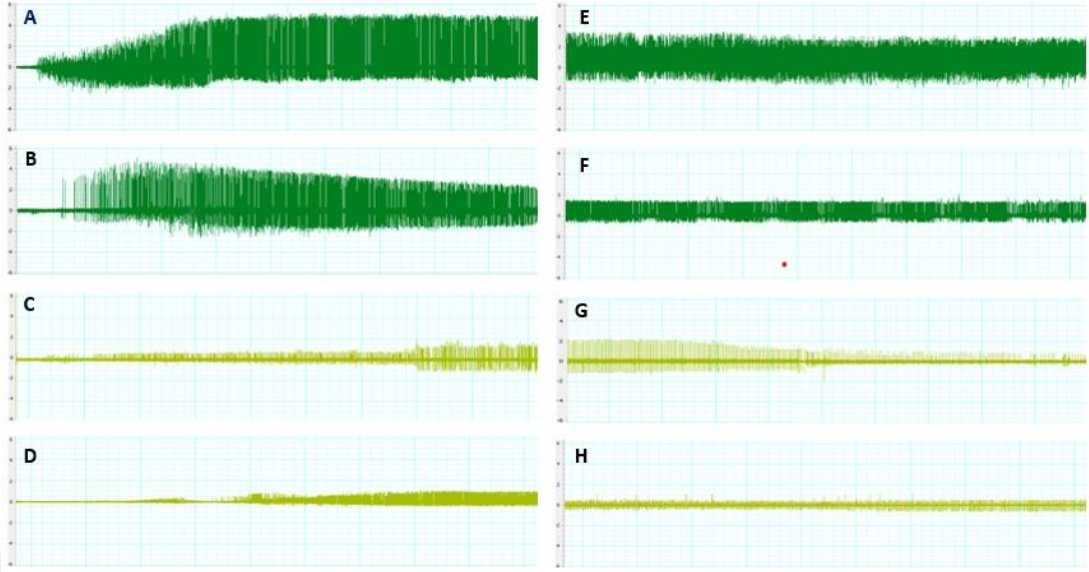


Şekil 4.5. Grupların Tüm Periotlarda Diken-Dalga Genlik Değerlerinin Karşılaştırılması Çubuk Grafiği

Epilepsi Grubu ile ME+Epilepsi Grubunun Latens Süreleri ile Diken-Dalga Sayı ve Genlik Değerlerinin Karşılaştırılması

Epilepsi Grubunda ortalama latans değeri 186 sn iken, ME+Epilepsi Grubunda ortalama latans değeri yükselerek 234 sn olmuştur. Bu sonuç ME' nin penisilinle indüklenen akut epilepsi modelinde, epilepsi nöbetlerinin başlama süresini uzattığını göstermiştir. 1. Periotta (penisilin enjeksiyonundan sonraki ilk 10dk) ortalama diken-dalga sayısı Epilepsi Grubunda 170 iken, ME+Epilepsi Grubunda düşerek 86 olmuştur. 1. Periotta genlik değerleri ise Epilepsi Grubunda 4,69 mV iken, ME+Epilepsi Grubunda düşerek 1,51 mV olmuştur. Çalışmamızın bu sonuçları ME' un penisilinle indüklenen akut epilepsi modelinde, epilepsi nöbetlerinin şiddetini azalttığını göstermiştir.

ME+Epilepsi grubunda Epilepsi grubuna göre ilk 50 dakika ve son 40 dakika boyunca diken-dalga sayılarının azalması ve diken dalga genliklerinin düştüğü görülmüştür. ME+Epilepsi grubunda Epilepsi grubuna göre ilk 120 dakika epileptik nöbet diken dalga genlikleri düşmüştür. Epilepsi grubu ile ME+Epilepsi grubunun latens süreleri ile ilk 5 periot ve son 5 periot (Fotoğraf 4.5) diken dalga sayıları ve diken dalga genlikleri arasında anlamlı fark görsel olarak verilmiştir.



Fotoğraf 4.5. Epilepsi Grubu ile ME+Epilepsi Grubu ECoG Kayıtlarının İlk Beş Periot (İlk 50 dk) ve Son Beş Periot (Son 50 dk) için Karşılaştırması

A. Epilepsi Grubu İlk 5 Periot Örnek 1, B. Örnek 2
C. ME+Epilepsi Grubu İlk 5 Periot Örnek 1, D. Örnek 2
E. Epilepsi Grubu Son 5 Periot Örnek 1, F. Örnek 2

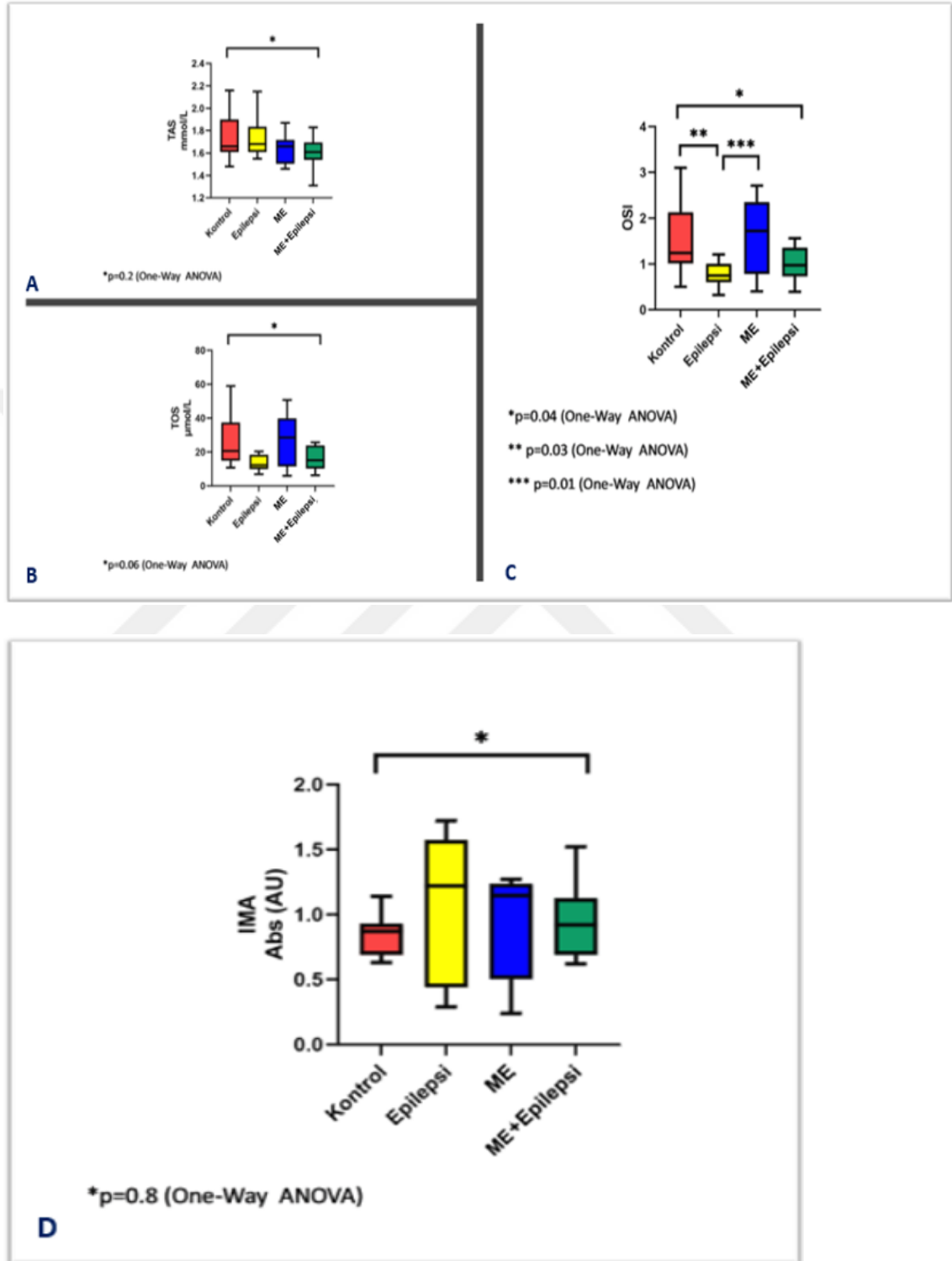
Kontrol Grubu ile ME Grubunun Latens Süresi ile Diken-Dalga Sayı ve Genlik Değerlerinin Karşılaştırılması

Kontrol Grubunda ortalama latans değeri 60 sn iken, ME Grubunda ortalama latans değeri yükselerek 156 sn olmuştur. Bu sonuç ME' un travma kaynaklı epilepsi nöbetlerinin başlama süresini uzatabileceğini göstermiştir. 1. Periotta (SF enjeksiyonundan sonraki ilk 10 dk) ortalama diken-dalga sayısı Kontrol Grubunda 4 iken, ME Grubunda düşerek 2 olmuştur. 1. Periotta genlik değerleri ise Kontrol Grubunda 0,92 mV iken, ME Grubunda düşerek 0,50 mV olmuştur. Çalışmamızın bu sonuçları ME' un travmaya bağlı epilepsi nöbet şiddetini azaltabileceğini göstermiştir.

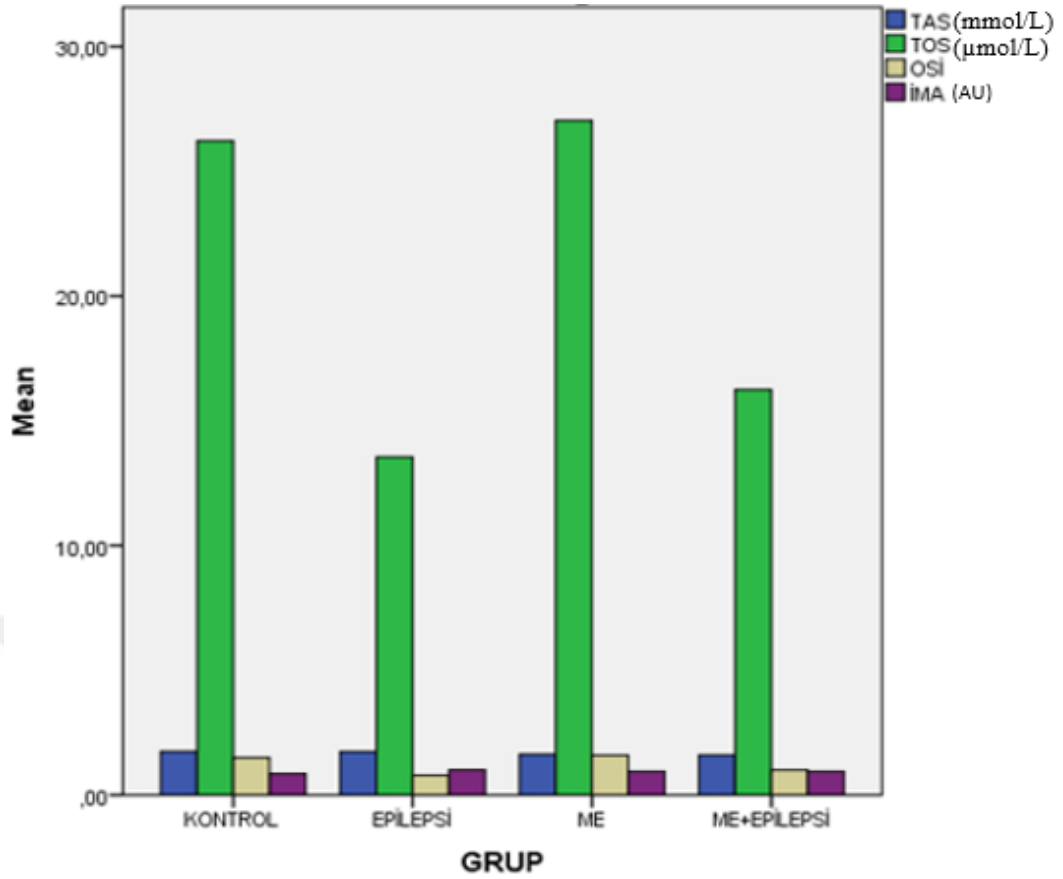
Kan Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizi

Her bir grupta alınan serum örneklerinin biyokimyasal analizi One Way ANOVA (Varyans Analizi) testi yaparak karşılaştırdığımızda TAS, TOS ve IMA değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu sırasıyla (TAS $p=0.2$, TOS $p=0.6$ ve IMA $p=0.8$). OSI değerlendirmesinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.04$) (Şekil 4.6.1), (Şekil 4.6.2). Gruplar arası hangi grupların birbirinden farklı olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden LSD yapıldı. Özellikle Epilepsi ile Kontrol ve ME grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görüldü sırasıyla ($p=0.03$, $p=0.01$) (Tablo 4.5). Yani Epilepsi Grubunda OSI diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur.



Şekil 4.6.1. Gruplar Arası Biyokimyasal Analiz Karşılaştırması Kutu Grafiği
A: Gruplar Arası TAS Değerleri Karşılaştırması
B: Gruplar Arası TOS Değerleri Karşılaştırması
C: Gruplar Arası OSI Değerleri Karşılaştırması
D: Gruplar Arası IMA Değerleri Karşılaştırması



Şekil 4.6.2. Gruplar Arası Biyokimyasal Analiz Karşılaştırması Sütun Grafiği

Tablo 4.5. Gruplar Arası Biyokimyasal Analiz Karşılaştırması

Biyokimyasal Analiz		Mean(±St)	Median (min-max)		p=*	
TAS	Kontrol	1.8 (±0.2)	1.7 (1.5-2.2)		0.2	
	Epilepsi	1.7 (±0.2)	1.7 (1.6-2.2)			
	ME	1.6 (±0.1)	1.7 (1.5-1.9)			
	ME+Epilepsi	1.6 (±0.2)	1.6 (1.3-1.8)			
TOS	Kontrol	26.2 (±16.7)	20.5 (10.8-59)		0.06	
	Epilepsi	13.6 (±4.7)	12.2 (6.9-20.3)			
	ME	27 (±16)	28.6 (6-50.7)			
	ME+Epilepsi	16.2 (±6.9)	15.2 (6.3-25.7)			
OSI	Kontrol	1.5 (±0.9)	1.2 (0.5-3.1)		0.03**	0.04**
	Epilepsi	0.8 (±0.3)	0.8 (0.3-1.2)			
	ME	1.6 (±0.9)	1.7 (0.4-2.7)		0.06**	
	ME+Epilepsi	1 (±0.4)	1 (0.4-1.6)			
İMA	Kontrol	0.9 (±0.2)	0.9 (0.6-1.1)		0.8	
	Epilepsi	1 (±0.6)	1.2 (0.3-1.7)			
	ME	1 (±0.4)	1.2 (0.2-1.3)			
	ME+Epilepsi	1 (±0.3)	0.9 (0.6-1.5)			

* One Way ANOVA, ** LSD

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi, **OSI:** Oksidatif Stres İndeksi, **İMA:** İskemi Modifiye Albumin, **ME:** Maksiller Ekspansiyon

5. TARTIŞMA

Oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşur ve çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Epilepsi patofizyolojisinin temelinde hipoksi, oksidatif stres rol oynadığı gibi, epilepsi hastalarında sıkça görülen dentofasiyal anomali ve üst solunum yolu yüksek rezistansı hipoksiye neden olarak nöbet sıklığının artmasına sebep olmaktadır (181).

Bu çalışmada; ME ile nazal kavite hacimleri artırılarak oksijenasyon sağlanan ratlarda oluşturulan epilepsi modelinde; ME'un, epilepsi nöbetleri esnasında görülen elektrofizyolojik değerlendirme ile beraber patofizyolojik değişimlere etkisini araştırmak için TAS, TOS, OSI ve İMA düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Böylece epilepsi hastalarında olası patofizyolojik süreç aydınlatılarak ve belki de ME gibi basit bir işlem ile oksijenasyon sağlanarak hastalardaki oksidatif stresin ortadan kalkmasına neden olunarak nöbet geçirme sıklığı azaltılabileceği gösterilmek istenmiştir.

Bu amaçla her bir grupta en az 7 sıçan olmak üzere Grup 1 (Kontrol n=7), Grup 2 (Epilepsi n=9), Grup 3 (ME n=8) Grup 4 (Epilepsi + ME n=9) 4 grup ile çalışıldı. Çalışmamızda bulduğumuz en önemli sonuç; ME+Epilepsi Grubunda ortalama nöbet başlama latens süresi Epilepsi Grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ME'un penisilinle indüklenen akut epilepsi modelinde, ***epilepsi nöbetlerinin başlama süresini uzattığını yani epileptik nöbet eşliğini yükselttiğini göstermektedir.***

Yine çalışmamızda elde ettiğimiz önemli diğer bir sonuç; ME+Epilepsi Grubunda diken dalga sayılarının ilk 50 dakika ve son 40 dakika Epilepsi Grubuna göre düşük olması ***ME'un nöbet sıklığını azalttığını göstermektedir.*** Ayrıca ME+Epilepsi Grubunda ilk 120 dakika Epilepsi Grubuna göre epileptik nöbet diken dalga genliklerinin düşmesi, ***ME'nun epilepsi nöbet şiddetini azalttığını göstermesi açısından da dikkat çekicidir.***

Bilindiği gibi yenidoğan hipoksik ensefalopatisi beyin hasarına ve epileptik nöbetlere neden olmaktadır ve Kelestemur ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada hiperbarik oksijen tedavisinin bu nöbetleri engellediğini ve hiperoksinin hücresel hayatta kalmada bir artışa ve apoptotik hücre sayısında bir azalmaya neden olduğunu, bu arada hücresel ölüm mekanizmalarında yer alan proteinleri inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca hiperoksinin kaygıyı azalttığını, motor

koordinasyonunu desteklediğini ve mekansal öğrenmeyi ve hafızayı geliştirdiğini ileri sürerek özellikle aksonal filizlenmenin hiperoksi tarafından desteklendiğini iddia etmişlerdir (183).

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize edilen ve birçok farklı nedeni olabilen geniş ve çeşitli kronik nörolojik durumlar grubudur. Daha önce, bazı epilepsi sendromlarının belirli anormalliklere (örneğin, juvenil miyoklonik epilepside kanalopatilere veya TLE'de hipokampal skleroza) bağlı olduğu düşünülürken, şimdi bu durumların genetik ve çevresel faktörlerle belirlenen nöronal ve glial hücrelerin doğum öncesi ve sonrası gelişim süreçlerine bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bu gelişimsel faktörlerin epileptogeneze (epilepsiye yol açan süreçlere) katkıda bulunması, epilepsinin aslında bir nörogelişimsel bozukluk olduğu fikrini güçlendirmiştir (184). Minör fiziksel anomaliler (MPA'lar), morfogeneze küçük ve genellikle klinik veya kozmetik açıdan önemsiz hatalar olup, teşhis, prognoz ve epidemiyoloji amaçları için büyük bilgi değeri taşıyabilir. Bu anomaliler genellikle gebeliğin ilk veya erken ikinci trimesterinde gelişir ve yetişkinliğe kadar devam eder, bu nedenle her yaşta fiziksel muayenede tespit edilebilir (185). Daha önce yapılan çalışmalar, farklı nörogelişimsel bozukluklarda MPA'lar üzerine yapılan çalışmalarda çelişkiler ve farklılıklar göstermiştir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında yapılan birkaç çalışma, epileptik hastalarda MPA'ların artmış frekansını bildirmiştir. Epilepsi hastası çocuklar üzerinde yapılan bir pilot çalışmada, 24 hasta ve 24 kontrol analiz edilerek, kriptojenik çocukluk çağı epilepsisi olan hastalarda MPA'ların artmış frekansı tespit edilmiştir (186).

Çoğu genetik sendrom yüz morfolojik özelliklerini içerir, yüz morfolojisi çevresel etkilerin yanı sıra bireysel genomik varyasyonu da yansıtır. Yüz ve beyin gelişiminde, muhtemelen yüzey ektodermi ile altta yatan ön beyin ve sinir tepesi hücre göçü arasındaki karmaşık moleküler etkileşimler tarafından yönlendirilen karmaşık bir bağlantı söz konusudur. Anormal yüz morfolojisi altta yatan beyin patolojisiyle ilişkilendirilebilir (187). Özellikle epilepsi hastalarında dismorfik yüz görünümü olduğu bilinmektedir (188). Dismorfik yüz görünümü ve yüksek damaklı olgularda dirençli epilepsi nöbetleri sıktır ve antiepileptik tedaviye yanıtları düşük olup bu hastalarda epileptik nöbet eşiğinin de düşük olduğu bilinmektedir (189). Yine bu hastaların beyin histopatolojik incelemelerinde nörodejenerasyonu gösteren ve muhtemel aksonal hasara işaret eden PAS-pozitif yapılar ve anti-nörofilament antikörlerin azaldığı görülmüştür (190). Bu konuda ayrıntılı

araştırmalara ihtiyaç olmakla beraber sebebinin hipoksi olması ihtimali de yüksektir.

Dar damak, posterior maksiller dişlerin posterior mandibular dişlere göre lingual olarak konumlandırılması ve mandibular arkın bir veya her iki yanından daha dar bir maksiller ark ile karakterize edilir. Tedavisi, ME olarak bilinen ortopedik genişletmeyle yapılır. Yetişkin hastalarda posterior çapraz kapanışı güvenli, etkili ve öngörülebilir bir şekilde düzeltmek için genellikle cerrahi ve ortodontik tedavilerin birleştirilmesi gerekir ve üst çenenin genişletilmesi gerektiğinde güvenilir bir prosedürdür (191). ME özellikle arka çapraz kapanışta olmak üzere oklüzal düzeltmelere ek olarak burun hacmini genişlettiği, damağı alçalttığı ve hava yolu direncini azalttığı için burun solunumunu da iyileştirir (192). Magnusson ve ark.'larının CT taramalarına göre ME uygulanan hastalarda üst damağın anterior ve aşağı yer değiştirmenin yanı sıra burun yumuşak dokularında genişleme olduğunu bulmuşlardır (193, 194). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda OSAS gibi kronik hipoksiye ve gündüz uykululuk haline neden olan hastalıkların tedavisinde RME uygulamasının semptomları düzelttiği, solunumsal faydalar sağladığı görülmüştür. Gündüz uykululuğu ve OSAS ile ilişkili yaşam kalitesinde önemli iyileşmenin yanı sıra AHI (Apne-Hipopne İndeksi = %65,3), oksijen saturasyonu ve horlama süresinde önemli bir iyileşme gözlemlendiği bildirilmektedir (195). OSAS'ın çok faktörlü etiyojisi nedeniyle, hastalar RME' ye farklı derecelerde yanıtlar sergileyebilir. Nazofarenkste, yani üst hava yolunda daha yüksek tıkanıklıkları olan hastalar RME'nin klinik sonuçlarından en iyi şekilde yararlanabilir. RME, nazal boşluğun genişlemesi nedeniyle hava akışı direncini azaltarak, ağız boşluğunun genişlemesi nedeniyle dilin daha öne doğru konumlanmasına imkan sağlayarak ve yumuşak damak kaslarını gemesi sebebiyle, bu kasların tonusunu ve dinamiğini artırarak AHI' yi (Apne-Hipopne İndeksi) etkileyebilir (196). Sürekli pozitif hava yolu basıncının (CPAP) uygulanması, OSAS için etkili ve uygun maliyetli bir tedavidir. Bu tedavi ileri düzey OSAS' ta ve OSAS' a bağlı komplikasyonları olan hastalarda uygulanmaktadır (197). Ancak hafif-orta derecede OSA' sı olan hastalarda CPAP endikasyonu o kadar net değildir. RME tedavisi CPAP' ye alternatif olarak düşünülmektedir. Bu sayede üst solunum yolunun hacmi artırılarak geçidin daralması veya çökmesi olasılığı azalır. Birçok çalışma, hafif-orta dereceli OSA' nın RME ile tedavisini önermiş ve aynı zamanda

CPAP' ı tolere edemeyen şiddetli OSAS' li hastalarda da kullanımını göstermiştir (198-200).

Uyku sırasında ağız açıklığının (mandibulanın daha düşük bir konumu) üst hava yolu katlanabilirliğini ve direncini arttırdığı ve bunun da faringeal çapları azaltarak hava akışı genliğini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Ayrıca OSAS'yi tedavi etmek için diş aparatı kullanıldığında apne/hipopne indeksindeki (AHI) azalmaya, dikey mandibular hareket genliğinde bir azalma ve daha stabil bir pozisyon eşlik ettiği bilinmektedir. Uyku sırasında mandibular pozisyon ve hareket, mandibular elevatörler ve depresörler arasındaki dengeye bağlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada yazarlar dikey mandibular pozisyonun (VMP) uyku sırasında hava akışı genliğini modüle ettiğini mandibulanın elevasyonu ve alçaltılması, uyku sırasında hava akımı genliğini modüle eden masseterik EMG aktivitesindeki değişikliklerle ilişkilendirilerek uyku sırasında MM' nin izlenmesine olan ilgiyi ve oral cihaz tedavisinin etkilerini optimize etmek için ağız açıklığının kontrol edilmesi ihtiyacını gösterdiğine dikkati çekmişlerdir (201). Çalışmamızda, RME uygulanan ME+Epilepsi grubunda nöbet sıklığının ve nöbet şiddetinin Epilepsi grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun nedeni RME'nin epilepsi hastalarında üst hava yolunu genişleterek solunumun rahatlamasına, beynin oksijenasyonunun artmasına ve dolayısıyla hiperoksi ile epileptik nöbet eşiğinin artmasına, nöbet sıklığının ve nöbet şiddetinin azalmasına neden olması olabilir.

Epilepsinin en önemli komplikasyonlarından biri de, epilepside beklenmedik ani ölüm: SUDEP'dir. Tedavi edilemeyen epilepsisi olan kişilerde epilepsiye bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir ve dışlamayla tanımlanır; kaza dışı, toksikolojik olmayan ve anatomik olmayan ölüm. SUDEP sıklıkla iki taraflı bir tonik-klonik nöbeti takip etsede, sonuçta terminal apneye ve ardından asistoliye yol açan mekanizmalar hala belirsizliğini korurken önleyici tedavilerin eksikliği de söz konusudur. Nöbetler lokal ve postiktal vazokonstriksiyona yol açarak ön beyinde hipoperfüzyon, hipoksi ve davranış bozukluklarına neden olup SUDEP' de rol oynayabilir (202). Aslında RME, SUDEP riski açısından da koruyucu olabilir.

Bu çalışmada; her bir grupta bulunan sıçanlarda ilk önce kaydedilen bazal aktivite değerlendirilmesinde bazal kayıtlarda bir miktar epileptik aktivitenin tespit edilmesi hatta aynı şekilde kontrol ve ME gruplarında da bir miktar epileptik aktiviteye rastlanması dikkat çekicidir. Ayrıca kontrol ve ME gruplarının latans ve 1.Periot diken-dalga sayı ve genlik değerlerinin karşılaştırılmasında ise ME

grubunda ortalama latans değeri, Kontrol grubunda ortalama latans değerinden uzun bulunmuştur. Bu sonuç ME'nin travma kaynaklı epilepsi nöbetlerinin başlama süresini uzatabileceğini göstermiştir. SF enjeksiyonundan sonraki ilk 10 dk ortalama diken dalga sayıları ME grubunda Kontrol grubuna göre düşmüştür. Aynı periotta genlik değerleri de ME grubunda Kontrol grubuna göre düşmüştür. Çalışmamızın bu sonuçları RME' nin travmaya bağlı epilepsi nöbet şiddetini azaltabileceğini göstermiştir. Aslında çalışmamızda bazal kayıtlarda epileptik nöbet görülmesi ECOG kayıtları sırasında yapılan cerrahi işleme bağlı travma kaynaklı epileptik nöbet olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan çalışmalarda araştırmacılar; yaralanma sonucu sıçanlarda ve insanlarda post-travmatik epilepsi üzerine odaklanmışlardır. Özellikle sıçanlarda, yaralanmanın erken dönemlerinde 2 saniyeden kısa süren, elektrografik olarak belirgin nöbetlere benzeyen fakat skalp elektrokortikografisi ile tespit edilemeyen epileptiform elektrokortikografi olaylarının meydana geldiğini savunmuşlar ve bu aktivitelerin iktal olduğunu davranışsal analizlerle ortaya koymuşlardır. İnsanlarda da benzer kısa epileptik aktivitelerin neokortikal olarak üretilmiş ve motor kortekste meydana geldiğinde iktal davranışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, post-travmatik epilepsinin erken belirtilerini tanımlamakta ve bu durumun mekanistik ve profilaktik çalışmalar için önemli sonuçları olduğunu göstermektedir. Araştırma, post-travmatik sessiz dönem kavramının hem hayvanlarda hem de insanlarda yeniden değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (203). Bu sonuçlar RME' ye bağlı hiperoksinin travma kaynaklı epilepside de koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, nöron ölümü ve nöbetlerde rol oynar. Antioksidan tedavinin bazı hayvan nöbet modellerinde oksidatif serbest radikallerin neden olduğu lezyonları azaltabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Son çalışmalar mitokondriyal disfonksiyon ile kronik oksidatif stres arasındaki ilişkinin epileptogenezde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (204).

TAS, TOS ve IMA değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber OSI değerlendirmesinde Kontrol ve ME Grupları ile karşılaştırıldığında Epilepsi Grubunda OSI değeri daha düşük bulunmuştur. Aslında beklediğimiz Epilepsi Grubunda OSI değerinin yüksek olması şeklindeydi. Literatürde akut enflamasyon sırasında ortaya çıkan proinflatuvar oksidan maddelerin nötralizasyonu için oluşan antienflatuvar sitokinlerin hızlıca oksidan

maddeleri n trolize ettiği bilinmektedir (19). Bizim  alışmamızda da penisilin ile indüklenmiş epilepsi modeli akut epilepsi modeli olup akut inflamasyonun nötralize olması nedeniyle OSI' nin düşük olması muhtemeldir. Ayrıca ME'de OSI' nin yüksek olması dikkat çekicidir. Literatürde birbiri ile çelişkili sonuçlar olmakla beraber ME'nin oksidatif strese neden olduğuna ve oksidatif stresin ne kadar devam ettiğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Bizim  alışmamızda ME yapıldıktan 17 gün sonra epilepsi modeli oluşturularak hayvanlardan kan numunesi alınmıştı. Dolayısıyla ME kronik dönemde, Epilepsi akut dönemde, kontrol grubu ise travmanın akut döneminde, ME+Epilepsi grubunda ise ME kronik dönem ve akut dönem epilepsi ayrıca da travmanın akut döneminde kan örneğinin alınmış olması, proinflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin dolayısıyla TAS, TOS ve OSI değerlerinin farklı olmasını açıklayabilir.

Yapılan  alışmalarda; ME gibi ortodontik apareylerin kullanımı, ağız boşluğunda karmaşık bir ortam ve dişin çevresinde lokalize bir inflamatuvar yanıtı neden olarak sitokinler ve kemokinler gibi birçok inflamatuvar medyatörün etkinleşmesine neden olduğu gösterilmiştir (205). Bu genellikle proinflamatuvar faktörlerin artan ekspresyonu ile ilişkilidir ve bu da oksidatif stresin artmasına yol açabilir. Oksidatif stres, serbest radikallerin ve ROS aşırı üretimiyle ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliğiyle karakterize edilir. Bu durum, doku hasarı ve inflamasyona neden olabilir (206). Ortodontik tedavi, klinik olarak sağlıklı kişilerin t k r ğindeki oksidatif-antioksidatif dengeyi değiştirir. Ortodontik cihazların, salınan tükürükteki artan nikel konsantrasyonundan, tükürüğün oksidatif durumundaki değişikliklerinden sorumlu olduğu görülmektedir. Bu nedenle ağız boşluğundaki oksidatif durumun değerlendirilmesinin bu hastalıkların tanısında ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemli bir araç olduğu ileri sürülmektedir (143). Yapılan  alışmalarda ME uygulanan deneklerde muhtemelen uygulanan kuvvetin etkisiyle hem düşük kuvvet hem de yüksek kuvvet uygulanan olgularda proinflamatuvar IL-1  seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur. Birçok yazar, IL-1   ve TNF-   düzeylerinin ortodontik kuvveti takiben erken dönemde en yüksek düzeye ulaştığını bildirmiştir. Bu çalışmalarda sitokin düzeylerinin ilk 24 saat içinde maksimuma çıktığı ve daha sonra başlangıç değerine yaklaştığı bildirilmektedir. Hatta kuvvet uygulamasının ilk 24 saatinde ortalama proinflamatuvar IL-1  gibi sitokin seviyelerinin arttığını, daha sonra ise başlangıç

seviyelerine yakın bir düzeyde bir dengeye ulaştığını bulmuşlardır (146). ME ile uygulanan mekanik uyarının periodontal dokularda inflamatuvar bir reaksiyona neden olarak proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olduğu bilinmektedir (207). Ortodontik tedavi sırasında oluşan oksidatif stres, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla ilişkilidir. Periodontal hastalıkların patogenezi üzerine yapılan çalışmalar, birçok oksidatif faktörün salındığını ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile sitokin salınımını teşvik ettiğini bildirmiştir. Oksidatif stres oluşturan proinflamatuvar faktörler; özellikle PMNL'lerden, monositlerden, lenfositlerden, trombositlerden, osteoklastlardan ve hatta fibroblastlardan kaynaklanarak dokulara verilen oksidatif hasarın en önemli faktörlerinden biri olarak kabul edilir. ME gibi ortodontik tedavide, mekanik kuvvetlerin etkisiyle çeşitli sitokinlerin salındığı aseptik bir inflamasyon mevcuttur bu da oksidatif stresi artırmaktadır (208). Ortodontik tedavide kullanılan ortodontik materyallerin ve uygulanan ortodontik kuvvetlerin, hem oksidatif strese hem de tükürükte oksidatif hasarı düşündürecek fizyolojik sınırların üzerinde bir değişikliğe yol açmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (142).

Bu araştırma, ME'nin epilepsi modelinde uygulandığı ilk çalışmadır. Literatüre bakıldığında ME'nun epilepsi modelinde uygulandığı gerek deneysel gerekse klinik herhangi bir çalışmaya rastlanmaması çalışmanın özgünlüğünü oluşturmaktadır.

ME yaptığımız ratlarda uyguladığımız akut epilepsi modelimizde nöbet başlama latansını daha uzun bulmamız ME' nin *epilepsi nöbetlerinin başlama süresini uzattığını yani epileptik nöbet eşiğini yükselttiğini göstermektedir*. Ayrıca ME'nin, diken dalga sayılarını azaltarak *nöbet sıklığını azalttığını* ve diken dalga genliklerini düşürerek *epilepsi nöbet şiddetini hafiflettiğini göstermesi açısından önemlidir*.

Çalışmanın Sınırlılıkları:

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı; sadece akut epilepsi modelinde çalışılmış olmasıdır. Kronik epilepsi modelinde çalışılmaması önemli bir kısıtlılıktır. ME'nin oksidatif stres üzerine ve ME'nin oluşturduğu hiperoksinin etkilerinin akut ve kronik epilepsi modeli üzerinde etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Bu konuda gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın diğer bir sınırlılığı maksiller darlığı olan hayvan modellerinde çalışılmamış olmasıdır. Maksiller darlığı olan epilepsi hastalarında ME'nin etkilerinin daha iyi anlaşılması için maksiller darlığı olan epileptik hayvanlarda çalışılması gerekmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde ettiğimiz sonuçlar neticesinde ileriye dönük çalışmalar için aşağıdaki maddelerin dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz:

1. ME+Epilepsi Grubunda ortalama nöbet başlama latens değeri Epilepsi Grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç; ME'un penisilinle indüklenen akut epilepsi modelinde, epilepsi nöbetlerinin başlama süresini uzattığını yani ***epileptik nöbet eşikini yükselttiğini*** göstermektedir. Yüksek damak gibi dismorfik bozukluğu ve dirençli epileptik nöbetleri olan hastalarda ME ile nöbetlerin kontrolüne yönelik klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.
2. ME+Epilepsi Grubunda diken dalga sayılarının ilk 50 dakika ve son 40 dakika Epilepsi Grubuna göre düşük olması ***ME'un nöbet sıklığını azalttığını göstermektedir.*** Yüksek damak gibi dismorfik bozukluğu ve dirençli epileptik nöbetleri olan hastalarda ME ile nöbetlerin kontrolüne yönelik klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.
3. Ayrıca ME+Epilepsi Grubunda ilk 120 dakika Epilepsi Grubuna göre epileptik nöbet diken dalga genliklerinin düşmesi, ***ME'nun epilepsi nöbet şiddetini azalttığını göstermesi açısından da dikkat çekicidir.*** Yüksek damak gibi dismorfik bozukluğu ve dirençli epileptik nöbetleri olan hastalarda ME ile nöbetlerin kontrolüne yönelik klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.
4. Biyokimyasal değerlendirmede; TAS, TOS ve IMA değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber, ***akut epilepsi yapılan gruplarda TOS değerinin düşmesini*** daha iyi aydınlatmak için kronik ve akut epilepsi hayvan modellerinde deneysel çalışmalara ve ayrıca klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. İntrakortikal uygulanan penisilin ilacının hayvandan alınan kan ve doku örneklerindeki biyokimyasal etkilerinin daha çok çalışma ile araştırılması gerekmektedir.
6. Kontrol ve ME grupları ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunda OSI değerinin istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunması hem epilepsi grubunda düşen TOS değeri hem de ME yapılan olgularda kronik inflamasyonun etkisi ile artan TOS değeri ile açıklanabilir ve daha çok çalışma ile aydınlatılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Organization WH. Epilepsy: a public health imperative. 2019.
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:2-26.
3. Temkin NR, Davis GR. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25(4):450-6.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
5. Fisher RS. The new classification of seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017;17:1-6.
6. Engel J. Seizures and epilepsy: Oxford University Press, USA; 2013.
7. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-91.
8. Jacoby A. Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy & Behavior*. 2002;3(6):10-20.
9. Löscher W, Friedman A. Structural, molecular, and functional alterations of the blood-brain barrier during epileptogenesis and epilepsy: a cause, consequence, or both? *International journal of molecular sciences*. 2020;21(2):591.
10. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research*. 2018;139:73-9.
11. Fisher RS, Cross JH, D'souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
12. Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2012;11(9):814-26.
13. Varnado S, Price D. Basics of modern epilepsy classification and terminology. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2020;50(11):100891.
14. Falco-Walter J, editor *Epilepsy—definition, classification, pathophysiology, and epidemiology*. Seminars in neurology; 2020: Thieme Medical Publishers, Inc. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY
15. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-99.
16. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2007;7(4):348-54.
17. Scharfman H, Schwarcz R. Neuromodulation of seizures, epileptogenesis, and epilepsy. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2007;1:289-305.
18. Engel Jr J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy research*. 2006;70:5-10.
19. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(8):459-72.
20. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(6).
21. Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*. 2011;52(6):1033-44.
22. Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I. Adult epilepsy. *The Lancet*. 2023;402(10399):412-24.
23. Oliver KL, Scheffer IE, Bennett MF, Grinton BE, Bahlo M, Berkovic SF. Genes4Epilepsy: An epilepsy gene resource. *Epilepsia*. 2023.
24. Zhang S, Chen F, Zhai F, Liang S. Role of HMGB1/TLR4 and IL-1 β /IL-1R1 signaling pathways in epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:904225.
25. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*. 2011;52(4):657-78.
26. Catterall WA. Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2014;54:317-38.
27. Khan R, Chaturvedi P, Sahu P, Ludhiadch A, Singh P, Singh G, et al. Role of potassium ion channels in epilepsy: Focus on current therapeutic strategies. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2024;23(1):67-87.
28. Feng Y, Wei Z-H, Liu C, Li G-Y, Qiao X-Z, Gan Y-J, et al. Genetic variations in GABA metabolism and epilepsy. *Seizure*. 2022;101:22-9.

29. Orozco-Suárez S, Feria-Romero IA, Ureña-Guerrero ME, Rocha LL, Alonso-Vanegas MA. GABAergic Neurotransmission Abnormalities in Pharmacoresistant Epilepsy: Experimental and Human Studies. *Pharmacoresistance in Epilepsy: From Genes and Molecules to Promising Therapies*; Springer; 2023. p. 335-69.
30. D'Gama AM, Poduri A. Brain somatic mosaicism in epilepsy: Bringing results Back to the clinic. *Neurobiology of Disease*. 2023;106104.
31. Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science*. 2013;341(6141):1237758.
32. Hebbar M, Mefford HC. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Research*. 2020;9.
33. Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *The Lancet Neurology*. 2011;10(2):173-86.
34. Engel Jr J, Pitkänen A. Biomarkers for epileptogenesis and its treatment. *Neuropharmacology*. 2020;167:107735.
35. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nature reviews neurology*. 2011;7(1):31-40.
36. Ravizza T, Balosso S, Vezzani A. Inflammation and prevention of epileptogenesis. *Neuroscience letters*. 2011;497(3):223-30.
37. Kilinc E, Torun IE, Cetinkaya A, Tore F. Mast cell activation ameliorates pentylentetrazole-induced seizures in rats: The potential role for serotonin. *European Journal of Neuroscience*. 2022;55(9-10):2912-24.
38. Hayatdavoudi P, Hosseini M, Hajali V, Hosseini A, Rajabian A. The role of astrocytes in epileptic disorders. *Physiological Reports*. 2022;10(6):e15239.
39. Terrone G, Balosso S, Pauletti A, Ravizza T, Vezzani A. Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology*. 2020;167:107742.
40. Eroglu T, Turkoglu SA, Bolac ES, Yildiz S, Yildiz N. Hemogram parameters in epilepsy may be indicators of chronic inflammation and hypoxemia. *J Neurol*. 2017;1(1):12.
41. Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy research*. 2010;89(1):34-42.
42. Kinoshita S, Koyama R. Pro- and anti-epileptic roles of microglia. *Neural Regen Res*. 2021;16(7):1369-71.
43. Matejuk A, Ransohoff RM. Crosstalk Between Astrocytes and Microglia: An Overview. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
44. Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, Caleo M, Dingledine R, Gorter JA, et al. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. *Epilepsia*. 2017;58(S3):27-38.
45. Mazarati AM, Lewis ML, Pittman QJ. Neurobehavioral comorbidities of epilepsy: Role of inflammation. *Epilepsia*. 2017;58(S3):48-56.
46. Pérez-Torres I, Guarner-Lans V, Rubio-Ruiz ME. Reductive Stress in Inflammation-Associated Diseases and the Pro-Oxidant Effect of Antioxidant Agents. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
47. Pearson-Smith JN, Patel M. Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2365.
48. Fabisiak T, Patel M. Crosstalk between neuroinflammation and oxidative stress in epilepsy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10.
49. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 2010;42(6):449-55.
50. Al-Shorbagy MY, Wadie W, El-Tanbouly DM. Trimetazidine Modulates Mitochondrial Redox Status and Disrupted Glutamate Homeostasis in a Rat Model of Epilepsy. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.
51. Madireddy S, Madireddy S. Therapeutic Strategies to Ameliorate Neuronal Damage in Epilepsy by Regulating Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroinflammation. *Brain Sciences*. 2023;13(5):784.
52. Rowley S, Patel M. Mitochondrial involvement and oxidative stress in temporal lobe epilepsy. *Free Radic Biol Med*. 2013;62:121-31.
53. Pearson-Smith JN, Patel M. Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11).
54. Parsons ALM, Bucknor EMV, Castroflorio E, Soares TR, Oliver PL, Rial D. The Interconnected Mechanisms of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Epilepsy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(1).
55. Dyńska D, Kowalcze K, Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients*. 2022;14(23).

56. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;209:114477.
57. Go YM, Jones DP. Redox theory of aging: implications for health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(14):1669-88.
58. Klomsiri C, Karplus PA, Poole LB. Cysteine-based redox switches in enzymes. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(6):1065-77.
59. Grek CL, Zhang J, Manevich Y, Townsend DM, Tew KD. Causes and consequences of cysteine S-glutathionylation. *J Biol Chem.* 2013;288(37):26497-504.
60. Go YM, Jones DP. Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2013;48(2):173-81.
61. Poole LB, Nelson KJ. Discovering mechanisms of signaling-mediated cysteine oxidation. *Curr Opin Chem Biol.* 2008;12(1):18-24.
62. Arhan E, Kurt ANC, Neselioglu S, Yerel O, Uçar HK, Aydın K, et al. Effects of antiepileptic drugs on dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with idiopathic epilepsy. *Seizure.* 2019;65:89-93.
63. Patsoukis N, Zervoudakis G, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA, Panagopoulos NT. Thiol redox state and lipid and protein oxidation in the mouse striatum after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure. *Epilepsia.* 2005;46(8):1205-11.
64. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep.* 2016;21(5):197-203.
65. Truong TH, Carroll KS. Redox regulation of protein kinases. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2013;48(4):332-56.
66. Morris G, Gevezova M, Sarafian V, Maes M. Redox regulation of the immune response. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(10):1079-101.
67. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol.* 2004;142(2):231-55.
68. Gardiner B, Dougherty JA, Ponnalagu D, Singh H, Angelos M, Chen CA, et al. Measurement of Oxidative Stress Markers In Vitro Using Commercially Available Kits. In: Berliner LJ, Parinandi NL, editors. *Measuring Oxidants and Oxidative Stress in Biological Systems.* Cham (CH): Springer Copyright 2020, Springer Nature Switzerland AG.; 2020. p. 39-60.
69. Annagür A, Örs R, Altunhan H, Kurban S, Ertuğrul S, Konak M, et al. Total antioxidant and total oxidant states, and serum paraoxonase-1 in neonatal sepsis. *Pediatr Int.* 2015;57(4):608-13.
70. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438.
71. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med.* 2003;9(4):169-76.
72. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2009;27(2):120-39.
73. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
74. Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):2011-35.
75. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-9.
76. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1243-76.
77. Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol.* 2008;61(9):1025-8.
78. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2003;107(19):2403-5.
79. Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of "Ischemia Modified Albumin" (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J.* 2014;66(6):656-62.
80. Shin H, Kim JG, Jang BH, Lim TH, Kim W, Cho Y, et al. Diagnostic Accuracy of Ischemia-Modified Albumin for Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(5).

81. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(4):333-41.
82. Resano-Barrio P, Alfaro E, Solano-Pérez E, Coso C, Cubillos-Zapata C, Díaz-García E, et al. Analysis of the Ischemia-Modified Albumin as a Potential Biomarker for Cardiovascular Damage in Obstructive Sleep Apnea Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10).
83. Nejati-Koshki K, Fathi F, Arabzadeh A, Mohammadzadeh A. Biomarkers and optical based biosensors in cardiac disease detection: early and accurate diagnosis. *Anal Methods*. 2023;15(41):5441-58.
84. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
85. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*. 2004;45(11):1416-28.
86. Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53 Suppl 2:1-6.
87. Caraballo R, Silva S, Beltran L, Calvo A, Caballero R. Childhood-only epilepsy with generalized tonic-clonic seizures: A well-defined epileptic syndrome. *Epilepsy Res*. 2019;153:28-33.
88. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:630853.
89. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009;73(13):1041-5.
90. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S58-67.
91. Koopman WJ, Beyrath J, Fung CW, Koene S, Rodenburg RJ, Willems PH, et al. Mitochondrial disorders in children: toward development of small-molecule treatment strategies. *EMBO Mol Med*. 2016;8(4):311-27.
92. Paprocka J, Kaminiów K, Yetkin O, Tekturk P, Baykan B, Leiz S, et al. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review. *Seizure*. 2022.
93. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet*. 2011;43(9):838-46.
94. Izumi K, Krantz ID. Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166c(4):406-13.
95. Stafstrom CE, Staedtke V, Comi AM. Epilepsy Mechanisms in Neurocutaneous Disorders: Tuberous Sclerosis Complex, Neurofibromatosis Type 1, and Sturge-Weber Syndrome. *Front Neurol*. 2017;8:87.
96. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res*. 2010;90(3):171-7.
97. Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107735.
98. Peter-Derex L, Klimes P, Latreille V, Bouhadoun S, Dubeau F, Frauscher B. Sleep Disruption in Epilepsy: Ictal and Interictal Epileptic Activity Matter. *Ann Neurol*. 2020;88(5):907-20.
99. Tichelman NL, Foerges AL, Elmenhorst EM, Lange D, Hennecke E, Baur DM, et al. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene contributes to variability in oscillatory alpha power in wake and sleep EEG and A(1) adenosine receptor availability in the human brain. *Neuroimage*. 2023;280:120345.
100. Roliz AH, Kothare S. The Interaction Between Sleep and Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(9):551-63.
101. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav*. 2003;4 Suppl 2:S39-45.
102. Farrell JS, Colangeli R, Wolff MD, Wall AK, Phillips TJ, George A, et al. Postictal hypoperfusion/hypoxia provides the foundation for a unified theory of seizure-induced brain abnormalities and behavioral dysfunction. *Epilepsia*. 2017;58(9):1493-501.
103. Xu Y, Fan Q. Relationship between chronic hypoxia and seizure susceptibility. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(11):1689-705.
104. Pornsriniyom D, Kim H, Bena J, Andrews ND, Moul D, Foldvary-Schaefer N. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav*. 2014;37:270-5.

105. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):173-8.
106. Geran RG, McNamara JA, Jr., Baccetti T, Franchi L, Shapiro LM. A prospective long-term study on the effects of rapid maxillary expansion in the early mixed dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;129(5):631-40.
107. de Souza RA, Rino Neto J, de Paiva JB. Maxillary protraction with rapid maxillary expansion and facemask versus skeletal anchorage with mini-implants in class III patients: a non-randomized clinical trial. *Prog Orthod*. 2019;20(1):35.
108. Baccetti T, Franchi L, Cameron CG, McNamara JA, Jr. Treatment timing for rapid maxillary expansion. *Angle Orthod*. 2001;71(5):343-50.
109. Vali S, Khosravani S, Nobar BR, Motamedian SR. Rapid maxillary expansion supplementary methods: A scoping review of animal studies. *Int Orthod*. 2022;20(1):100614.
110. Angelieri F, Cevidanes LH, Franchi L, Gonçalves JR, Benavides E, McNamara JA, Jr. Midpalatal suture maturation: classification method for individual assessment before rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;144(5):759-69.
111. Akkaya S, Lorenzon S, Uçem TT. A comparison of sagittal and vertical effects between bonded rapid and slow maxillary expansion procedures. *Eur J Orthod*. 1999;21(2):175-80.
112. Sokucu O, Kosger HH, Bicakci AA, Babacan H. Stability in dental changes in RME and SARME: a 2-year follow-up. *Angle Orthod*. 2009;79(2):207-13.
113. Rungcharassaeng K, Caruso JM, Kan JY, Kim J, Taylor G. Factors affecting buccal bone changes of maxillary posterior teeth after rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007;132(4):428.e1-8.
114. Lo Giudice A, Barbato E, Cosentino L, Ferraro CM, Leonardi R. Alveolar bone changes after rapid maxillary expansion with tooth-borne appliances: a systematic review. *Eur J Orthod*. 2018;40(3):296-303.
115. Leonardi R, Ronsivalle V, Isola G, Cicciù M, Lagravère M, Flores-Mir C, et al. External root resorption and rapid maxillary expansion in the short-term: a CBCT comparative study between tooth-borne and bone-borne appliances, using 3D imaging digital technology. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):558.
116. Canan S, Şenışık NE. Comparison of the treatment effects of different rapid maxillary expansion devices on the maxilla and the mandible. Part 1: Evaluation of dentoalveolar changes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2017;151(6):1125-38.
117. Coloccia G, Inchingolo AD, Inchingolo AM, Malcangi G, Montenegro V, Patano A, et al. Effectiveness of Dental and Maxillary Transverse Changes in Tooth-Borne, Bone-Borne, and Hybrid Palatal Expansion through Cone-Beam Tomography: A Systematic Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3).
118. Zandi M, Miresmaeili A, Heidari A. Short-term skeletal and dental changes following bone-borne versus tooth-borne surgically assisted rapid maxillary expansion: a randomized clinical trial study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(7):1190-5.
119. Liu SY, Guilleminault C, Huon LK, Yoon A. Distraction Osteogenesis Maxillary Expansion (DOME) for Adult Obstructive Sleep Apnea Patients with High Arched Palate. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157(2):345-8.
120. Liu SY, Yoon A, Abdelwahab M, Yu MS. Feasibility of distraction osteogenesis maxillary expansion in patients with persistent nasal obstruction after septoplasty. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(6):868-71.
121. Yoon A, Guilleminault C, Zaghi S, Liu SY. Distraction Osteogenesis Maxillary Expansion (DOME) for adult obstructive sleep apnea patients with narrow maxilla and nasal floor. *Sleep Med*. 2020;65:172-6.
122. Muñoz-Pereira ME, Haas-Junior OL, Da Silva Meirelles L, Machado-Fernández A, Guijarro-Martínez R, Hernández-Alfaro F, et al. Stability and surgical complications of tooth-borne and bone-borne appliances in surgical assisted rapid maxillary expansion: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021;59(2):e29-e47.
123. Carvalho PHA, Moura LB, Trento GS, Holzinger D, Gabrielli MAC, Gabrielli MFR, et al. Surgically assisted rapid maxillary expansion: a systematic review of complications. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(3):325-32.
124. Feng Z, Si M, Fan H, Zhang Y, Yuan R, Hao Z. Evolution, current status, and future trends of maxillary skeletal expansion: a bibliometric analysis. *Clin Oral Investig*. 2023;28(1):14.
125. Abate A, Lanteri V, Marcolongo L, Solimei L, Maspero C. Evaluation of Masticatory Muscles in Adult Patients with Maxillary Hypoplasia Treated with Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion (SARME): A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2023;12(2).

126. Harrison JE, Ashby D. Orthodontic treatment for posterior crossbites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):Cd000979.
127. Batista KB, Thiruvengkatachari B, Harrison JE, O'Brien KD. Orthodontic treatment for prominent upper front teeth (Class II malocclusion) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):Cd003452.
128. D'Antò V, Valletta R, Ferretti R, Bucci R, Kirlis R, Rongo R. Predictability of Maxillary Molar Distalization and Derotation with Clear Aligners: A Prospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4).
129. Pan S, Gao X, Sun J, Yang Z, Hu B, Song J. Effects of novel microimplant-assisted rapid palatal expanders manufactured by 3-dimensional printing technology: A finite element study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2023;164(5):700-11.
130. Fernández-Barriales M, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Alonso-Fernández Pacheco JJ, Aguirre-Urizar JM. Rapid maxillary expansion versus watchful waiting in pediatric OSA: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2022;62:101609.
131. Yildirim M, Akin M. Comparison of root resorption after bone-borne and tooth-borne rapid maxillary expansion evaluated with the use of microtomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2019;155(2):182-90.
132. Bazzani M, Cevidanes LHS, Al Turkestani NN, Annarumma F, McMullen C, Ruellas ACO, et al. Three-dimensional comparison of bone-borne and tooth-borne maxillary expansion in young adults with maxillary skeletal deficiency. *Orthod Craniofac Res*. 2023;26(2):151-62.
133. Assiri H, Dawasaz AA, Alahmari A, Asiri Z. Cone beam computed tomography (CBCT) in periodontal diseases: a Systematic review based on the efficacy model. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):191.
134. Walter C, Schmidt JC, Rinne CA, Mendes S, Dula K, Sculean A. Cone beam computed tomography (CBCT) for diagnosis and treatment planning in periodontology: systematic review update. *Clin Oral Investig*. 2020;24(9):2943-58.
135. Vali S, Khosravani S, Nobar BR, Motamedian SR. Rapid maxillary expansion supplementary methods: A scoping review of animal studies. *International Orthodontics*. 2022;20(1):100614.
136. Uğar-Çankal D, Özmeric N. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2006;366(1-2):90-100.
137. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
138. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
139. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*. 1975;25(4):229-35.
140. Matthews DE. An overview of phenylalanine and tyrosine kinetics in humans. *The Journal of nutrition*. 2007;137(6):1549S-55S.
141. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*. 2007;43(1):160-232.
142. Atuş Özcan SS, Ceylan I, Özcan E, Kurt N, Dağsuyu İM, Çanakçı CF. Evaluation of oxidative stress biomarkers in patients with fixed orthodontic appliances. *Disease markers*. 2014;2014.
143. Buczeko P, Knaś M, Grycz M, Szarmach I, Zalewska A. Orthodontic treatment modifies the oxidant-antioxidant balance in saliva of clinically healthy subjects. *Advances in Medical Sciences*. 2017;62(1):129-35.
144. Brooks PJ, Nilforoushan D, Manolson MF, Simmons CA, Gong S-G. Molecular markers of early orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 2009;79(6):1108-13.
145. D'Attilio M, Di Maio F, D'Arcangela C, Rita Filippi M, Felaco M, Lohinai Z, et al. Gingival endothelial and inducible nitric oxide synthase levels during orthodontic treatment: a cross-sectional study. *The Angle Orthodontist*. 2004;74(6):851-8.
146. Başaran G, Özer T, Kaya FA, Kaplan A, Hamamcı O. Interleukine-1 β and Tumor Necrosis Factor- α Levels in the Human Gingival Sulcus during Orthodontic Treatment. *The Angle Orthodontist*. 2006;76(5):830-6.
147. Luppapornlarp S, Kajii TS, Surarit R, Iida J. Interleukin-1 β levels, pain intensity, and tooth movement using two different magnitudes of continuous orthodontic force. *The European Journal of Orthodontics*. 2010;32(5):596-601.
148. Tzannetou S, Efstratiadis S, Nicolay O, Grbic J, Lamster I. Comparison of levels of inflammatory mediators IL-1 β and β G in gingival crevicular fluid from molars, premolars, and

- incisors during rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2008;133(5):699-707.
149. Alansari RA. The role of orthodontics in management of obstructive sleep apnea. *Saudi Dent J*. 2022;34(3):194-201.
 150. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827.
 151. Yu M, Ma Y, Han F, Gao X. Long-term efficacy of mandibular advancement devices in the treatment of adult obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(11):e0292832.
 152. Balasubramanian S, Kalaskar R, Kalaskar A. Rapid Maxillary Expansion and Upper Airway Volume: Systematic Review and Meta-analysis on the Role of Rapid Maxillary Expansion in Mouth Breathing. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2022;15(5):617-30.
 153. Timms DJ. Rapid maxillary expansion in the treatment of nocturnal enuresis. *Angle Orthod*. 1990;60(3):229-33; discussion 34.
 154. Haas AJ. THE TREATMENT OF MAXILLARY DEFICIENCY BY OPENING THE MIDPALATAL SUTURE. *Angle Orthod*. 1965;35:200-17.
 155. Achmad H, Riyanti E, Djais AI, Rieuwpassa IE, Primarti RS, Arief SM. The Effect of Thumb Sucking Habit on Children's Dentomaxillofacial Development: A Systematic Review. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(12).
 156. Dakhil NB, Salamah FB. The diagnosis methods and management modalities of maxillary transverse discrepancy. *Cureus*. 2021;13(12).
 157. Karaman A, Danisman H, Genc E, Buyuk SK. Comparison of skeletal and dental effects of two different tooth-tissue-borne types of rapid maxillary expansion appliances: A CBCT retrospective study. *Orthodontics & craniofacial research*. 2023;26(1):123-31.
 158. Aras K, Ünlü B, Küçükkeleş N. Rapid mak-siller ekspansiyon sonrası nazofarinksde oluşan sefalometrik değişiklikler. *TOD*. 1998;11:26-9.
 159. Akkaya S, Gülsen A, Taner-Sarisoy L, Balos B. Evaluation of the Effects of Maxillary Expansion on the Nasopharyngeal Area. *World Journal of Orthodontics*. 2002;3(3).
 160. Usumez S, İşeri H, Orhan M, Basciftci FA. Effect of rapid maxillary expansion on nocturnal enuresis. *The Angle orthodontist*. 2003;73(5):532-8.
 161. Kurol J, Modin H, Bjerkhoel A. Orthodontic maxillary expansion and its effect on nocturnal enuresis. *The Angle Orthodontist*. 1998;68(3):225-32.
 162. Doruk C, Bicakci AA, Basciftci FA, Agar U, Babacan H. A comparison of the effects of rapid maxillary expansion and fan-type rapid maxillary expansion on dentofacial structures. *The Angle Orthodontist*. 2004;74(2):184-94.
 163. Hershey HG, Stewart BL, Warren DW. Changes in nasal airway resistance associated with rapid maxillary expansion. *American journal of orthodontics*. 1976;69(3):274-84.
 164. Oktay H, Ulukaya E. Maxillary protraction appliance effect on the size of the upper airway passage. *The Angle Orthodontist*. 2008;78(2):209-14.
 165. ANGELL E. Treatment of irregularity of the permanent or adult teeth. *Dent Cosmos*. 1860;1:540-4.
 166. Kim S-Y, Park Y-C, Lee K-J, Lintermann A, Han S-S, Yu H-S, et al. Assessment of changes in the nasal airway after nonsurgical miniscrew-assisted rapid maxillary expansion in young adults. *The Angle Orthodontist*. 2018;88(4):435-41.
 167. Kavand G, Lagravère M, Kula K, Stewart K, Ghoneima A. Retrospective CBCT analysis of airway volume changes after bone-borne vs tooth-borne rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*. 2019;89(4):566-74.
 168. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(1):31-40.
 169. Amhaoul H, Hamaide J, Bertoglio D, Reichel SN, Verhaeghe J, Geerts E, et al. Brain inflammation in a chronic epilepsy model: Evolving pattern of the translocator protein during epileptogenesis. *Neurobiol Dis*. 2015;82:526-39.
 170. Liou AK, Clark RS, Henshall DC, Yin XM, Chen J. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol*. 2003;69(2):103-42.
 171. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int*. 2011;59(2):122-37.
 172. da Fonseca AC, Matias D, Garcia C, Amaral R, Geraldo LH, Freitas C, et al. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:362.

173. Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure*. 2011;20(3):249-56.
174. Ishihara Y, Takemoto T, Itoh K, Ishida A, Yamazaki T. Dual role of superoxide dismutase 2 induced in activated microglia: oxidative stress tolerance and convergence of inflammatory responses. *J Biol Chem*. 2015;290(37):22805-17.
175. Cho CH. New mechanism for glutamate hypothesis in epilepsy. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:127.
176. Henshall DC, Meldrum BS. Cell death and survival mechanisms after single and repeated brief seizures. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) Copyright © 2012, Michael A Rogawski, Antonio V Delgado-Escueta, Jeffrey L Noebels, Massimo Avoli and Richard W Olsen.; 2012.
177. Nakajima K, Kohsaka S. Microglia: activation and their significance in the central nervous system. *J Biochem*. 2001;130(2):169-75.
178. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 Beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2007;7(2):45-50.
179. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):144.
180. Godbout JP, Berg BM, Kelley KW, Johnson RW. alpha-Tocopherol reduces lipopolysaccharide-induced peroxide radical formation and interleukin-6 secretion in primary murine microglia and in brain. *J Neuroimmunol*. 2004;149(1-2):101-9.
181. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
182. Amadeu JK, Lemes AL, Schussel JL, Amenábar JM. Effect of storage time and temperature on salivary Total antioxidant capacity, Total oxidant status, and oxidant stress index. *Acta Stomatologica Croatica*. 2019;53(2):119.
183. Kelestemur T, Beker MC, Caglayan AB, Caglayan B, Altunay S, Kutlu S, et al. Normobaric oxygen treatment improves neuronal survival functional recovery and axonal plasticity after newborn hypoxia-ischemia. *Behavioural Brain Research*. 2020;379:112338.
184. Tényi D, Tényi T, Csábi G, Jeges S, Bóné B, Lőrincz K, et al. Increased prevalence of minor physical anomalies in patients with epilepsy. *Scientific Reports*. 2022;12(1):13707.
185. Méhes K. Minor malformations in the neonate: Utility in screening infants at risk of hidden major defects. *Progress in clinical and biological research*. 1985;163:45-9.
186. Csabi G, Zsuppán R, Jeges S, Tényi T. Minor physical anomalies are more common in children with idiopathic epilepsy. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2014;16(3):115-20.
187. Hammond P, Suttie M. Large-scale objective phenotyping of 3D facial morphology. *Human mutation*. 2012;33(5):817-25.
188. Chinthapalli K, Bartolini E, Novy J, Suttie M, Marini C, Falchi M, et al. Atypical face shape and genomic structural variants in epilepsy. *Brain*. 2012;135(10):3101-14.
189. Mowat D, Wilson M. Mowat–Wilson syndrome. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes*. 2021:597-609.
190. Conces MR, Hughes A, Pierson CR. Neuropathology of Mowat–Wilson Syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2020;23(4):322-5.
191. Loriato L, Ferreira CE. Surgically-assisted rapid maxillary expansion (SARME): indications, planning and treatment of severe maxillary deficiency in an adult patient. *Dental Press Journal of Orthodontics*. 2020;25:73-84.
192. Deeb W, Hansen L, Hotan T, Hietschold V, Harzer W, Tausche E. Changes in nasal volume after surgically assisted bone-borne rapid maxillary expansion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2010;137(6):782-9.
193. Magnusson A, Bjerklín K, Kim H, Nilsson P, Marcusson A. Three-dimensional computed tomographic analysis of changes to the external features of the nose after surgically assisted rapid maxillary expansion and orthodontic treatment: a prospective longitudinal study. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2013;144(3):404-13.
194. Büyükçavus MH, Findik Y, Baykul T. Evaluation of changes in nasal projection after surgically assisted rapid maxillary expansion with 3dMD face system. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2020;31(5):e462-e5.

195. Brunetto DP, Moschik CE, Dominguez-Mompell R, Jaria E, Sant'Anna EF, Moon W. Mini-implant assisted rapid palatal expansion (MARPE) effects on adult obstructive sleep apnea (OSA) and quality of life: a multi-center prospective controlled trial. *Progress in Orthodontics*. 2022;23(1):3.
196. Storto CJ, Garcez AS, Suzuki H, Cusmanich KG, Elkenawy I, Moon W, et al. Assessment of respiratory muscle strength and airflow before and after microimplant-assisted rapid palatal expansion. *The Angle Orthodontist*. 2019;89(5):713-20.
197. McDaid C, Griffin S, Weatherly H, Duree K, Van der Burgt M, Van Hout S, et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(4):iii-iv, xi.
198. Dieltjens M, Vanderveken OM, Van de Heyning PH, Braem MJ. Current opinions and clinical practice in the titration of oral appliances in the treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep medicine reviews*. 2012;16(2):177-85.
199. Chan AS, Sutherland K, Cistulli PA. Mandibular advancement splints for the treatment of obstructive sleep apnea. *Expert review of respiratory medicine*. 2020;14(1):81-8.
200. Sánchez-Súcar AM, Sánchez-Súcar FB, Almerich-Silla JM, Paredes-Gallardo V, Montiel-Company JM, García-Sanz V, et al. Effect of rapid maxillary expansion on sleep apnea-hypopnea syndrome in growing patients. A meta-analysis. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(8):e759-e67.
201. Martinot J-B, Le-Dong NN, Cuthbert V, Denison S, Silkoff P, Borel JC, et al. The key role of the mandible in modulating airflow amplitude during sleep. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2020;279:103447.
202. George AG, Farrell JS, Colangeli R, Wall AK, Gom RC, Kesler MT, et al. Sudden unexpected death in epilepsy is prevented by blocking postictal hypoxia. *Neuropharmacology*. 2023;231:109513.
203. D'Ambrosio R, Hakimian S, Stewart T, Verley DR, Fender JS, Eastman CL, et al. Functional definition of seizure provides new insight into post-traumatic epileptogenesis. *Brain*. 2009;132(10):2805-21.
204. Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PVP, Abreu RND, Chaves EMC, Vale OC, et al. Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012.
205. Ozel N, Aksoy A, Kırzioğlu FY, Doguc DK, Aksoy TA. Evaluation of interleukin-1 β level and oxidative status in gingival crevicular fluid during rapid maxillary expansion. *Archives of oral biology*. 2018;90:74-9.
206. Salla JT, de Albuquerque Taddei SR, Queiroz-Junior CM, Junior IA, Teixeira MM, Silva TA. The effect of IL-1 receptor antagonist on orthodontic tooth movement in mice. *Archives of Oral Biology*. 2012;57(5):519-24.
207. Tzannetou S, Efstratiadis S, Nicolay O, Grbic J, Lamster I. Interleukin-1 β and β -glucuronidase in gingival crevicular fluid from molars during rapid palatal expansion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 1999;115(6):686-96.
208. DaLsuyu EM, Çanakçı CF. Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Fixed Orthodontic Appliances. 2014.