



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE İNDÜKLENEN
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE ARAP ZAMKININ
DAVRANIŞ, UYKU ve GEN EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Funda YAKMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tezli Yüksek Lisans Programı

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT

GAZİANTEP

2024

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tezli Yüksek Lisans Programı

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL
EPİLEPSİ MODELİNDE ARAP ZAMKININ DAVRANIŞ, UYKU ve GEN
EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Funda YAKMAZ

Tez Savunma Tarihi: 05/ 03/ 2024

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne; Bu çalışmanın bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ramazan BAL
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmza

Prof. Dr. Ramazan BAL

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT

Dr. Öğr. Üyesi Murat KORKMAZ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasında adı geçen diğer araştırmalardan edindiğim bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bunları kaynak listeme aldığımı, bu tezin çalışılması sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın bulunmadığını beyan ederim.

05.03.2024

Funda YAKMAZ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda; her zaman yanımda olan, bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, her soru sorduğumda sabırla yardımını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT hocama, tecrübesi ve bilgisiyle bana yardımcı olan ve her anımda yanımda olduğunu hissettiren Prof. Dr. Şenay GÖRÜCÜ hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Bu süreçte beni hep destekleyen çalışma arkadaşlarım; Hatice KARAYILAN, Kübra AVCI, Ali Fuat CEYHAN, Merve ŞENTÜRK'e desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Fizyoloji Anabilim Dalında değerli hocalarım; Prof. Dr. Ramazan BAL, Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK, Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN, Dr. Öğr. Üyesi Nadide ÖZKUL DOĞRU, Dr. Öğr. Üyesi Caner YILDIRIM'a, bilgi ve tecrübeleriyle destek oldukları için teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan, zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen manevi ablam Hülya HAMAMİOĞLU'na teşekkür ederim.

Hiçbir zaman bana olan desteklerini esirgemeyen, her koşulda yanımda olan canım ablam Firdevs YAKMAZ ve abim Yaşar YAKMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve bu yaşıma getiren canım annem ve babama teşekkür ederim.

ÖZET

SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE ARAP ZAMKININ DAVRANIŞ, UYKU ve GEN EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Funda YAKMAZ

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT

MART 2024, 68 sayfa

Epilepsi nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Antioksidan kapasitesi yüksek olan Arap zamkının tedavi sorası etkisi PTZ ile oluşturulan epileptik hayvan modelinde davranışsal parametreler, oksidatif ve genetik açıdan araştırıldı. Çalışmada 30 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. PTZ ile oluşturulan epileptik hayvan modeli için pentilentetrazol (PTZ) (35 mg/kg) belirli periyotlarda (günler; 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24) i.p. enjekte edildi. Son doz 75 mg/kg enjekte edildi. Her enjeksiyondan sonra nöbet oluşumu 30 dakika boyunca izlendi ve Racine skorlaması yapıldı. Sonrasında lokomotor aktivite, immobilizasyon, yetiştirme, bakım, yeme ve içme davranışları LABORAS davranış sistemiyle 30 dakika kaydedildi. Tedavi grubuna Arap zmkı 10 gün boyunca günde 2 mg/kg oral gavaj yoluyla verildi. Sonrasında davranışlar tekrar kaydedildi ve hipokampus diseke edildi. TAS ve TOS ölçümleri, EGR1 ve Rev-erb α gen ifadeleri ve davranışları analiz edildi. LABORAS'tan elde edilen davranış değişikliklerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde tedavi sonrası lokomotor aktivite, hareketsizlik, şaha kalkma ve homurdanma davranışlarında normalleşme eğilimi gözlemlendi. Epilepsi grubuyla (PTZ) karşılaştırıldığında tedavi grubunda (PTZ+Arap zmkı) TAS düzeyi yüksek, TOS düzeyi düşük bulundu. Arap zmkı grubunun oksidan kapasitesinin epilepsi grubuna göre daha düşük, kontrol ve PBS gruplarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulundu. Tedavi grubunun (PTZ+Arap zmkı) oksidan kapasitesi tüm gruplardaki oksidan kapasite düzeylerinin altında bulundu ($P<0,001$). Gen ekspresyon analizinde EGR1 epileptik grupta artarken, tedavi grubunda ise azalmıştır. Rev-erb α epileptik grupta azalırken tedavi grubunda arttığı görülmüştür ($P < 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalı analizlerde her iki gen için tedavi grubunda epilepsi grubuna göre istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($P<0,05$).

Anahtar kelimeler: Antikonvülsan, Antioksidan, Arap zmkı, Epileptik model, Gen ekspresyonları

ABSTRACT

EFFECT OF GUM ARABIC ON BEHAVIOR, SLEEP AND GENE EXPRESSIONS IN AN EXPERIMENTAL EPILEPSY MODEL INDUCED BY PENTYLENETRAZOLE IN RATS

Funda YAKMAZ

Master of Science Thesis, Department of Physiology

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT

March 2024, 68 pages

Epilepsy is a disease characterized by seizures. The post-treatment effect of gum Arabic, which has high antioxidant capacity, was investigated in terms of behavioral parameters, oxidative and genetics in the PTZ-kindling animal model. 30 male Wistar Albino rats were used in the study. For the PTZ-kindling model, pentylenetetrazol (PTZ) (35 mg/kg) was administered i.p. at specific periods (days; 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24) was injected. Last dose i.p. was injected. (75 mg/kg). After each injection, seizure occurrence was monitored for 30 minutes and Racine scoring was performed. Afterwards, locomotor activity, immobilization, rearing, care, eating and drinking behaviors were recorded for 30 minutes with the LABORAS behavioral system. Gum Arabic was given to the treatment group via oral gavage at 2 mg/kg per day for 10 days. Afterwards, behaviors were recorded again and hippocampus was dissected. TAS and TOS measurements, EGR1 and Rev-erb α gene expressions and behaviors were analyzed. In the pre- and post-treatment evaluations of behavioral changes obtained from LABORAS, a normalization trend was observed in locomotor activity, immobility, rearing and grunting behaviors after treatment. Compared to the epilepsy group (PTZ), TAS level was found to be high and TOS level was low in the treatment group (PTZ + Gum Arabic). It was found that the oxidant capacity of the Gum Arabic group was lower than the epilepsy group and higher compared to the control and PBS groups. The oxidant capacity of the treatment group (PTZ+Gum Arabic) was found to be below the oxidant capacity levels in all groups ($P<0.001$). In gene expression analysis, EGR1 was upregulated in the epileptic group and downregulated in the treatment group. Rev-erb α was downregulated in the epileptic group and upregulated in the treatment group ($P < 0.05$). In comparative analyzes between groups, statistical significance was detected in the treatment group compared to the epilepsy group for both genes ($P<0.05$).

Keywords: Anticonvulsant, Antioxidant, Gene expressions, Gum Arabic, PTZ-kindling,

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR	

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1 A: Arap Sakızı Sızıntısı Olan Ağaç; B: Arap Sakızı Granülleri.....	16
Resim 2.2 Arap Sakızı Yapısı.....	17
Resim 3.1 A: Sıçanlara i.p. PTZ Enjeksiyonu Yapılma Aşaması; B: Sıçanlara Oral Gavaj Yoluyla Arap Sakızı Takviyesi	27
Resim 3.2 Deneysel Çalışma Tasarımı.....	29
Resim 3.3 A: LABORAS Davranış Testi Ünitesi. B: Kalibrasyon Noktası. C: Karbon Fiber Ölçüm Plakalı Ölçüm Platformu. D: Kontrol Ünitesi; E: Kafeslere Su ve Yem Konulma Aşaması. F: LABORAS Davranış Testinin Uygulanma Aşaması.....	32
Resim 3.4 A: Sıçan Tüm Beyni; B: Sıçan Hipokampusu.....	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması (ILAE 1989).....	6
Tablo 2.2 Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması (Genişletilmiş Sürüm) (ILAE 2017).....	8
Tablo 3.1 Deneysel Çalışma Planı ve Gruplandırma.....	28
Tablo 3.2 Davranış Skoru Evreleri (Racine, 1972).....	30
Tablo 3.3 LABORAS Tarafından Kullanılan Davranış Parametreleri.....	31
Tablo 5.1 Deney Gruplarının Davranış Farklılıkları	38
Tablo 5.2 Deney Grupları için İki Oksidatif Parametrenin Tanımlayıcı İstatistikleri ve Tek Yönlü Analizi.....	45
Tablo 5.3 Grupların Çoklu Karşılaştırması.....	47
Tablo 5.4 İki Genin İfade Değişiklikleri.....	49
Tablo 5.5 Gen İfadeleri Açısından Gruplar Arasındaki Farklılıkların Analizi.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. A: Lokomotor Aktivite; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Lokomotor Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılmalı Analizi; B: Hareketsizlik; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hareketsizlik Düzeylerinin Karşılaştırılmalı Analizi; C: Yetiştirme (Rearing) Davranışları; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Yetiştirme Davranışlarının Karşılaştırılmalı Analizi; D: Bakım (Grooming) Davranışları; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Bakım Davranışlarının Karşılaştırılmalı Analizi E: Tüketilen Su Miktarı; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Tüketilen Su Miktarının Karşılaştırılmalı Analizi; F: Tüketilen Yem Miktarı; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Tüketilen Yem Miktarının Karşılaştırılmalı Analizi.....	42
Şekil 2. A: TAS Analizi; B: TOS Analizi.....	46
Şekil 3. EGR1 ve Rev-Erbα Gen İfade Değişiklikleri.....	50

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Epilepsi	
2.1.1 Epilepsinin Tanımı.....	3
2.1.2 Epilepsi Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3 Epilepsi Etiyolojisi.....	4
2.1.4 Epilepsi Sınıflandırılması.....	5
2.1.5 Epilepsi Patofizyoloji.....	9
2.2 Deneysel Epilepsi Modelleri	
2.2.1 Genelleştirilmiş Tonik-klonik Nöbet modelleri	11
2.2.2 Konvülsif Olmayan Nöbet Modelleri.....	12
2.2.3 Devamsızlık Nöbet Modelleri.....	12
2.2.4 Status Epileptikus Modelleri.....	13
2.2.5 Temporal Lop Epilepsi Modelleri.....	13
2.3 Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epilepsi Modelleri.....	14
2.4 Arap Sakızı	
2.4.1 Arap Sakızı Tanımı.....	15
2.4.2 Arap Sakızı Yapısı.....	16
2.4.3 Arap Sakızı Kullanım Alanları.....	17
2.4.4 Arap Sakızı Biyolojik Özellikleri.....	18
2.4.4.1 Arap Sakızının Antioksidan Etkisi.....	18
2.4.4.2 Arap Sakızının Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....	19
2.4.4.3 Arap Sakızının Kan Şekeri Konsantrasyonu Üzerine Etkisi.....	19
2.4.4.4 Arap Sakızının Lipit Metabolizması Üzerine Etkisi.....	20
2.4.4.5 Arap Sakızının Hematolojik Etkisi.....	20
2.4.4.6 Arap Sakızının Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	20
2.4.4.7 Arap Sakızının Karaciğer Üzerine Etkisi.....	21
2.4.4.8 Arap Sakızının Kansere Üzerine Etkisi.....	21
2.4.4.9 Arap Sakızının Diş Yapısına Etkisi.....	21
2.4.5 Arap Sakızının Etki Mekanizması.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1 Gereç.....	24

3.1.1 Deney Hayvanları.....	24
3.1.2 Kullanılan Cihazlar.....	24
3.1.3 Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeler.....	24
3.1.3.1 Hayvan Modeli Oluşturma.....	24
3.1.3.2 Arap Sakızı ile Tedavi.....	25
3.1.3.3 Sıçan Dekapitasyon için Kullanılan Ajanlar.....	25
3.1.3.4 TAS ve TOS Analizi.....	25
3.1.3.5 RNA İzolasyonu.....	25
3.2 Metod.....	26
3.2.1 Deney Grupları.....	26
3.2.2 Epilepsi Modelinin Oluşturulması.....	27
3.2.3 Davranış Skorlaması.....	30
3.2.4 Davranış Analizleri.....	30
3.2.5 Beyin Doku ve Örneklemesi ve Preperasyonu.....	33
3.2.6 TAS ve TOS Analizleri.....	33
3.2.6.1 TAS Analizi.....	33
3.2.6.2. TOS Analizi.....	34
3.2.7 Gen Ekspresyonları.....	35
3.2.7.1 Trizol RNA İzolasyonu.....	35
3.2.7.2 Tamamlayıcı DNA (cDNA) Analizi.....	36
3.2.7.3 Kantatif Gerçek Zamanlı PCR Analizi.....	36
4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	37
5. BULGULAR.....	38
5.1 Davranış Analizi.....	38
5.2 TAS ve TOS Analizi.....	44
5.3 Gen Ekspresyon Analizi.....	49
6. TARTIŞMA.....	53
7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	58
REFERANSLAR	

KISALTMALAR

AEİ.....	: Antiepileptik İlaç
AN.....	: Absans Nöbet
AgNP.....	: Gümüş Nanopartikül
AUH.....	: Aşırı Uyku Hali
CRP.....	: C-Reaktif Protein
DAGÜ.....	: Düşük ve Orta Gelirli Ülkeler
DBBH.....	: Delici Balistik Benzeri Beyin Hasarı
DH.....	: Dentrit Hücresi
DDD.....	: Diken ve Yavaş Dalga Deşarjları
DSÖ.....	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG.....	: Elektroensefalogram
ELİSA.....	: Enzime Bağlı İmmünoresorbent Deneyi
EtOH.....	: Etanol
GABA.....	: Gama aminobütirik asit
GİS.....	: Gastrointestinal Sistem
HSL.....	: Hormona Duyarlı Lipaz
ILAE.....	: Epilepsiye Karşı Lig
i.p.	: İntraperitoneal
JECFA.....	: Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi
KA.....	: Kainik Asit
KBH.....	: Kronik Böbrek Hastaları
KKY.....	: Kapalı Kafa Yaralanmaları
KZYA.....	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri

LABORAS.....: Labaratuvar Hayvanları Davranış Gözlemleme, Kayıt ve Analiz Sistemi

LDL.....: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MES.....: Maksimal Elektroşok

MRG.....: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS.....: Merkezi Sinir Sistemi

NMDA.....: N-metil-D-aspartat

NMDAR.....: N-metil-D-aspartat Reseptörleri

NO.....: Nitrik Oksit

NÖİ.....: Nöbet Önleyici İlaç

PBS.....: Fosfat Tamponlu Salin

PTZ.....: Pentilentetrazol

RS.....: Racine Skalası

RNA.....: Ribonükleik asit

SE.....: Status Epileptikus

SPM.....: Sıvı Perküzyon Modeli

TAS.....: Total Antioksidan Seviyesi

TBH.....: Travmatik Beyin Hasarı

TNF α : Tümör Nekroz Faktör- alfa

TOS.....: Total Oksidan Seviyesi

VYD.....: Visseral Yağ Dokusu

YGÜ.....: Yüksek Gelirli Ülkeler

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, epileptik nöbet oluşumuna kalıcı bir yatkınlık gösteren ve yaygın olarak görülen beyin bozukluğudur. Bu hastalık her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Epileptogenez, spontan nöbetlerin oluştuğu nöronal bir ağın gelişmesidir (1). Epileptik nöbetler, kalıplaşmış davranış farklılıklarıyla karakterize olan ve beynin altında yatan sinirsel mekanizmalar ile ilişkili, tekrarlayan paroksizmal durumlardır. Dünya genelinde yayılım gösteren epilepsi; her yaş, ırk ve coğrafi konumdaki insanları etkilemektedir. Epilepsi hastalarının tamamında nöbet görülmektedir. Nöbetler fokal (beynin bir yarısında görülmeye başlayan nöbet), jeneralize (beynin her iki yarısında oluşan nöbet) ya da bilinmeyen bir şekilde görülebilmektedir (2).

Epilepsi; depresyon, kaygı bozukluğu, intihar düşüncesi gibi psikolojik rahatsızlıkların prevalansındaki artışla bağlantılıdır (3). Bu hastalığın, depresyon ve anksiyete ile olan ilişkisi çift yönlüdür. Epilepsi hastalarının karşılaştığı olumsuz davranışlar, intihar düşüncesi, epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri ve epilepsideki cerrahi müdahalelerin olumsuz sonuçlanması epilepsi hastalarında depresyon ve anksiyeteye sebep olmakta ve hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır (4).

Epilepsi tedavisinin temeli antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımına dayanmaktadır. Bu ilaçlar nöbet oluşumunu baskılamakta ve genellikle epilepsili hastalar hayatları boyunca AEİ tedavisi görmektedir. Ancak AEİ kullanımına rağmen nöbetler hastaların üçte birinden fazlasında kontrol altına alınamamıştır (5).

Epilepsinin uyku ile ilişkisi bilinmektedir. Epilepsili hastalarda yaygın olarak görülen uyku bozuklukları; uykusuzluk, gündüzleri yoğun uyku isteği ve uyku sırasındaki solunum bozukluğudur (6). Gündüz aşırı uyku hali (GAUH), kullanılan AEİ'lerin çokça görülen bir yan etkisidir. Görülen uyku bozuklukları ve epilepsi birarada GAUH'e sebep olabilmektedir (7). Epilepsi tedavisinde epilepsinin uyku ile olan bağlantısının iyi anlaşılması; uykunun düzenlenmesi, gündüz uyanıklığı, nöbet kontrolü ve yaşam kalitesini düzeltebilmektedir (8).

Arap sakızı (Arap zamkı), Acacia Senegal ve Acacia Seyal'in dalları ve gövdesinden oluşturulan lifli bir yapıya sahip, kurutulmuş, sakızımsı ve yenilebilir bir sıvıdır. Gıda ve Tarım Örgütü/ Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (JECFA), Arap sakızını Acacia Senegal Wildenow'un ve bunun yakından ilişkili çeşitlerinden üretilen kurutulmuş bir eksüstasyon şeklinde tanımlamıştır (9). Arap sakızı;

arabino-galakton-protein kompleksli; kalsiyum, magnezyum ve potasyum içerikli, nötr ya da hafif asidik bir hidrokolloiddir.

Arap sakızı çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Gıda ve ilaç endüstrisi Arap sakızının kullanım alanlarındandır. Arap sakızının antioksidan etkisi, bağırsak emilimi, böbrek fonksiyonu, diş minerilizasyonu, kan şekeri konsantrasyonu, lipid metabolizması ve hepatik makrofajlar üzerinde etkileri bulunmaktadır (10).

Arap sakızı, moleküler ağırlığı yüksek, viskoz özellik göstermeyen, çözünür bir lif yapısına sahiptir. Sindirime dirençli olma özelliğiyle doğal bir prebiyotik lif maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Arap sakızının, bağırsaklardaki fizyolojik koşullar altında probiyotiklerin canlı kalma oranını artırdığı bilinmektedir (11, 12). Beyinde işlev bozukluğuna neden olan, insan epilepsisini yansıttığı düşünülen pek çok hayvan modeli kullanılmaktadır. Pentilentetrazol (PTZ) kaynaklı epileptik hayvan modeli bunlardan bir tanesidir. PTZ, bisiklet tetrazol türevidir. İlk defa 1934 yılında Von Meduna tarafından kullanılmıştır. PTZ; biyolojik zarlardan kolayca sızan, etki gecikmesi kısa süren, intraperitoneal (i.p.) enjeksiyon yapıldıktan sonra çabucak organlara dağılan, GABA blokörü olarak etki ederek epileptojenik süreci uyarma özelliğine sahip bir kimyasaldır (13).

Bu çalışmada, PTZ ile oluşturan deneysel hayvan modelinde epilepside alternatif bir tedavi yöntemi oluşturmak hedeflenmiştir. Bu nedenle epilepsideki kompleks tabloyu düzeltebilmek ve nöbet sıklığını azaltabilmek için PTZ ile indüklenen sıçan nöbet modelinde; fitokimyasal bir madde olarak antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve sitoprotektif etkilere sahip Arap sakızının uygulanabileceği düşünülmüştür. Arap sakızını uygulayarak hücre canlılığı, proliferasyonu ve hücre ölümü gibi mekanizmalarda görevli erken büyüme cevabı geni olarak isimlendirilen, transkripsiyonel bir regülatör ve davranışsal değişimlerden sorumlu olabileceğini düşündüğümüz EGR1 geninin ve uyku mekanizmasında çalışan saat genlerinden biri olan Rev-Erb α gen ekspresyonunun Arap sakızı ile düzenlenerek epileptik nöbetlerde iyileşme sağlanması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, Arap sakızı takviyesinin epilepsinin neden olduğu davranış değişikliklerini iyileştirmesi hedeflenmiştir. LABORAS davranış sistemi ile tedavinin yansımalarını izleyebileceğimiz düşünülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsinin Tanımı

Epilepsi dünya genelinde 70 milyonu aşkın insanı etkileyen önemli beyin hastalıklarından biridir. Tek bir durumu ifade etmeyen epilepsi; genetik yatkınlığı ve birden çok risk faktörünü içine alan belirtilerin bütünüdür (14).

Bir epileptik nöbet; beynin normalin üstünde nöronal aktivitesiyle ilgili belirtilerin veya semptomların bir süreliğine oluşmasıdır. Kalıcı bir yatkınlık sonucunda epileptik nöbet meydana getiren epilepsi; sosyal, bilişsel, nörobiyolojik, psikolojik ayırıcı özelliği ile kendini göstermektedir. Epilepsinin tanımı için minimum bir epileptik nöbetin oluşması gerekmektedir (15).

Epilepsiye Karşı Lig (ILAE) şu 3 koşuldan herhangi birini karşılayan durumu epilepsi tanımı olarak kabul etmiştir.

- 1) 24 saat arayla kıskırtılmamış en az iki nöbet,
- 2) Kıskırtılmamış bir nöbet ve 10 yıl içinde 2 kez daha geçirilen kıskırtılmamış nöbet sonrasında tekrar olasılığının (en az % 60) olması,
- 3) Epilepsi sendromunun tanısı (16).

2.1.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi; psikiyatrik komorbidite, damgalama ve ekonomik maliyelerin yüksekliği ile bağlantılı önemli bir nörolojik hastalıktır. DSÖ'nün 2010 yılında Küresel Hastalık Yüğü çalışması sonucunda engellilik durumuna göre ayarlanmış yaşam yıllarında epilepsi, dünya genelinde nörolojik hastalıklar içinde en ağır ikinci hastalık olarak yerini almıştır (17). Epilepsi insidansı, sınırları belli olan bir zaman aralığında yeni epilepsi hastalarının sayısı olarak tanımlanmaktadır (18). Epilepsi, her yaş grubundan ve cinsiyetten insanı etkilemektedir. Ancak epilepsi insidansı, kadınlara oranla erkeklerde daha yüksektir ve yaşlılarda zirveye ulaşmaktadır (2). Dünya genelinde epilepsi insidansı için yapılan çalışmaların meta-analiz ve sistematik incelenmesi sonucunda yıllık epilepsi kümülatif insidansı 100.000 kişide 67,77 (56,69-81,03) ve epilepsi insidans oranı bir yılda 100.000 kişide 61,44 (50,75-74,38) bulunmuştur (17).

Epilepsi insidansı, yüksek gelirli ülkelere (YGÜ) kıyasla düşük ve orta gelirli ülkelerde (DOGÜ) daha yüksektir. Bu fark DOGÜ'lerdeki perinatal risk faktörleri, TBH oranlarındaki fark ve MSS'deki enfeksiyon artışından kaynaklanmaktadır (19).

Epilepsi prevalansı, belirli bir zaman diliminde epilepsi hastalığından etkilenen popülasyonun oranıdır (20). DGÜ'lerde yüksek gelirli ülkelere (YGÜ) kıyasla epilepsi prevalansında dengesizlikler oluşmaktadır. Bu dengesizlikler; kafa travmaları, tedavi eksiklikleri ve yüksek parazit enfeksiyonlarının görülme oranlarındaki farktan kaynaklanmaktadır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde nöbet önleyici ilaçların (NÖİ'ler) eksiliği epilepsi prevalansını arttırmaktadır. Gelecekte epilepsi prevalansında artış beklenmektedir. Bu artışın beklenmesinde antibiyotikler, antiviral ilaçlar, doku plazminojen aktivatörü, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), intratekal kemoterapi, odaklanmış radyasyon gibi tıptaki gelişmeler etkilidir. Ayrıca kafa travması, kafa içi enfeksiyonu, inme sonrası hayatta kalma süresi ve birincil, ikincil beyin tümörleri sonrası yaşam süresinin uzaması epilepsi prevalansında artış beklenme sebeplerindendir. Epilepsi tüm yaş gruplarında eşit dağılım göstermemekle birlikte 5-9 yaş ile 80 yaş civarında bimodal dağılım göstermektedir (21). Aktif epilepsinin yaşam süresince prevalansı 1000 kişide 7,60 (6,17-9,18); nokta prevalansı ise 1000 kişide 6,38 (5,57-7,30) saptanmıştır (17). Türkiye'de 2010 yılı sonrası yapılan çalışmalarda epilepsi prevalansı 1000'de 5,7-8,94 aralığında bulunmuştur (22).

2.1.3. Epilepsi Etiyolojisi

İlk etiyojik sınıflandırma John Russell Reynolds tarafından 1861 yılında yapılmıştır.

John Russell Reynolds bu sınıflandırmayı dört kategoriye ayırarak aşağıdaki şekilde yapmıştır (23).

İdiyopatik Epilepsi: Genellikle kalıtsaldır. Beynin beslenmesindeki bir bozukluk sonucu ortaya çıkan epilepsi türüdür.

Sempatik Epilepsi: Beynin beslenme şekline etki eden ve tedavi sonrası nöbetlerin durması ile sonuçlanan, sistemik hastalıklardan kaynaklı epilepsi türüdür. Hastalarda ekzantrik kasılmalar görülmektedir. Bunlar refleks ya da tahriş nedenli olabilmektedir. Nedenleri arasında solucanlar, diş çıkarma ve zehirler gösterilmektedir. Sebebi ortadan kalktığında epilepsi de sonlanmaktadır.

Kaşektik Epilepsi: Konvülsiyonların toksemi ya da kaşeksiden kaynaklandığı, sinir sisteminde beslenme değişikliğine sebep olan ve temelinin belli olmadığı uzak nedenlerden kaynaklanan epilepsi türüdür. Kaşektik epilepsi nedenleri olarak şunlar gösterilmektedir: Tüberküloz, alkolizm, anemi, frengi, idraremi, piyemi, tifüs, raşitizm,

kurşun zehirlenmesi, kardit ve perikardit, pnömoni, skrofula, hamilelik, ergenlik, diş çıkarma.

Semptomatik Epilepsi: Konvülsiyonların beynin bitişik yapısal rahatsızlıkları sebebi ile ortaya çıktığı epilepsi türüdür. Beyin maddesinin parçalanması veya yumuşaması, intrakranyal bir tümör, sinir merkezindeki yapısal değişiklikler konvülsiyonların doğrudan sebebi olabilmektedir.

2.1.4. Epilepsi Sınıflandırılması

Epilepsinin ilk modern sınıflandırılması Gastaut ve arkadaşları tarafından 1964 yılında yapılmıştır ve 1970 yılında dünya genelinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Uluslararası Epilepsiye Karşı Lig (ILAE), epilepsi ve nöbet sınıflandırmalarını 1981, 1985, 1989 yıllarında yapmıştır. Son olarak 2017 yılında ILAE, epilepsi ve nöbet tipleri için operasyonel bir sınıflandırma ortaya koymuştur (24)

1981 yılında ILAE komisyonu yüzlerce video-elektroensefalografi (EEG) kaydından nöbetleri incelemiştir. Nöbetleri; kısmi ve jeneralize başlangıçlı, karmaşık ve basit nöbetler ve özel jeneralize nöbetler olarak türlere ayırmıştır (25). 1989 yılında ILAE genel kurulunun epilepsi incelemeleri sonucunda dünya genelinde etkisini gösteren ‘Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması’ onaylanmıştır (26). 2017 yılında ILAE komisyonu, 1981 yılı sınıflandırmasını temel alarak daha uygulanabilir ve yoruma açık olan operasyonel bir sınıflandırma sunmuştur (27).

Tablo 2.1. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması (ILAE 1989) (28).

1. Lokalizasyona bağlı (fokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

- Temporal lop epilepsisi
- Frontal lop epilepsisi
- Parietal lop epilepsisi
- Oksipital lop epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (kojewnikow's sendromu)
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları
- İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları
- Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
- Uyanırken gelen grand-mal nöbetli epilepsi
- Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler

Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya Semptomatik (yaş sırasına göre)

- Lenox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi
- West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam-Kraempfe)

2.3. Semptomatik

2.3.1. Nanspesifik Etiyoloji

- Erken miyoklonik ensefalopati
- Erken infantil epileptik ensefalopati (Supression-burst ile niteli)
- Diğer Semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2 Spesifik Sendromlar

3. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler

- Yenidoğan konvülsiyonları
- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgali epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Net jeneralize ya da fokal konvülsiyon özelliği belirlenemeyen epilepsi

- Jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan ancak klinik ve EEG bulguları jeneralize ya da fokal epilepsi ayırımında kesin bilgi vermeyen tüm olgular

4. Özel durumlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler

- Febril konvülsiyonlar
- İzole nöbet ya da izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

Tablo 2.2. Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması (ILAE 2017) (Genişletilmiş Sürüm) (29).

FOKAL BAŞLANGIÇ		JENERALİZE BAŞLANGIÇ	BİLİNMEYEN BAŞLANGIÇ
Farkındalığı Korunmuş	Farkındalığı Bozulmuş		
-Motor başlangıç		-Motor	-Motor
Otomatizma		Tonik-klonik	Tonik-klonik
Atonik		Klonik	Epileptik spazm
Klonik		Tonik	-Non-motor
Epileptik spazm		Miyoklonik	Davranışsal duraksama
Hiperkinetik		Miyoklonik-tonik-klonik	-Sınıflandırılmayan
Miyoklonik		Miyoklonik-atonik	
Tonik		Atonik	
-Non-motor başlangıç		Epileptik spazm	
Otonomik		-Non-motor(absans)	
Davranışsal duraksama		Tipik	
Bilişsel		Atipik	
Emosyonel		Miyoklonik	
Duyusal		Gözkapağı miyoklonisi	
-Fokalden bilaterale tonik –klonik			

2.1.5. Epilepsi Patofizyolojisi

Epileptogenez; genetik ya da kalıtsal olmayan sebeplerden ötürü ortaya çıkan kronik bir süreçtir (30). Epilepside nöbet oluşumunda çeşitli faktörlerin etken olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda nöbet oluşumunda; genetik sebepler, perinatal travmalardan kaynaklanan yaralanmalar, kortikal ağlardan kaynaklı gelişim bozuklukları önemli sebeplerdendir. Erişkinlerde ise genetik yatkınlık, travmatik beyin hasarları, ensafalit/menenjit, beyin tümörleri nöbet oluşumunda önemli faktörlerdendir. Yaşlılarda birincil nörodejeneratif bozukluklar, beyin tümörleri ve kafa travmaları nöbetlerin oluşumunda en sık karşılaşılan sebeplerdendir (21).

Beyinde oluşan epileptik nöbetler nöronal iletişimi geçici süreliğine bozmaktadır. Bunun nedeninin artan uyarılma ve inhibisyonadaki azalmadan dolayı olduğu düşünülmektedir (31). Bu süreç nöronal ağda inhibe ve uyarılma aktiviteleri arasındaki dengelerin bozulmasına yol açmakta ve bu dengesizliğin devam etmesi diğer nöronal ağlarda aşırı salınımına neden olmaktadır (14). Kortikal ağlar, durdurucu nöronların sinaptik iletimi ve nöronların ani ateşleme yeteneğine devam etmesi için gerekli salınımları yapmaktadır. Epileptik aktivitelerin beynin bu tür ağlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fokal epilepsiler, beynin bir bölgesinde başlayıp yayılan çoğunlukla fokal patolojik sebeplerden az olarak da genetik zayıflıklardan ötürü gerçekleşmektedir. Genelleştirilmiş epilepsiler, çoğunlukla genetik olarak kabul edilmektedir ve korteks boyunca devam eden nöbet eşiğinin düşürülmesiyle oluşmaktadır. Absans nöbetler, jeneralize nöbetlerdir ve talamokortikal döngülerden kaynaklanmaktadır (1).

Epilepsinin altında yatan nörokimyasal mekanizmalar içinde GABA, glutamat, katekolaminler ve opioid peptitlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Epilepsi oluşumundaki GABA hipotezine göre, GABA-erjik inhibisyonundaki azalış epilepsiye neden olmaktadır. GABA salınımının terminallerde azalması ve Cl^- iletkenliğindeki yükseliş GABA reseptörlerinin duyarsızlaşmasına neden olmaktadır. Bu duruma hücre içinde biriken Cl^- sebebiyle iyon yönelimindeki değişim neden olabilmektedir (32). GABA sentez ve salınımına karışan maddeler nöbetlere sebep olabilmektedir. GABA etkilerine $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörleri aracılık etmektedir. $GABA_A$ reseptörlerini; bikukullin, pikrotoksin ve penisilin maddeleri bloke ederek kendiliğinden ya da uyarılarla gerçekleşen epileptiform deşarjlara neden olmaktadır (33). Yapılan çalışmalar $GABA_B$ reseptörünün absans nöbetlerde rol aldığını göstermektedir. Nörotransmitter salınımını presinaptik $GABA_B$ reseptörleri baskı altına almaktadır. GABAerjik ve glutamaterjik

nöronlarda bu etkinin devreye girmesi ile antikonvülsan ve prokonvülsan oluşumlar görülmektedir (34).

İnsan epilepsileri ve deneysel epilepsilerin etiolojisinde glutamat aracılı uyarıcı nörotransmisyonadaki bozukluklar önemli bir rol oynamaktadır. Glutamatın ve reseptör agonistlerinin intraserebral şekilde verilmesi nöbetlere sebep olmaktadır. Glutamat, nöral hücrelerin çoğunda serbest çözelti şeklinde bulunmaktadır. Doku hasarı ya da hücre ölümünün gerçekleştiği durumlarda glutamat reseptörlerinin hücre dışı boşluğa akut sızıntısı gerçekleşmektedir. Bu da glutamatın geri alımında azalmaya ve birikimine neden olmaktadır (35). Sinaptik bir şekilde salınan glutamat ise nöbet aktivitesine yol açmaktadır. Epilepsi hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar ve insanlarda görülen temporal lobe epilepsisinde iyonotropik N-metil-D-aspartat (NMDA) ve metabotropik (Grup1) reseptörlerin aktivitelerinde artış görülmüştür (36).

2.2. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsi; kendini tekrarlayan nöbetlerle ortaya kuyan, kronik ve nörolojik bir hastalıktır. Epilepside nöbet oluşumuna sebep olan karmaşık yapının öğrenilmesi insan deneyleriyle tam olarak mümkün değildir. Bu karmaşık yapının anlaşılması için hayvan modellerinin araştırmaya uygun olarak seçilmesi gerekmektedir (37).

Epilepsi için oluşturulan deneysel hayvan modelleri; epileptogeneze neden olan temel mekanizmaların açığa çıkmasına, AEİ'lerin bulunmasına ve bunların klinik öncesinde kullanımına olanak sağlamıştır (38).

Epilepsi araştırmaları için kullanılan çeşitli hayvan modelleri vardır. Bu hayvan modelleri farklı epilepsi türlerini içermektedir ve deneyin çalışma alanına uygun hayvan modelinin kullanılması esastır (39). Epilepsi çalışmalarında çoğunlukla memeli hayvan türleri kullanılmaktadır. Araştırmalarda kemirgen modeller ilk sırada yerini almaktadır (40). Kemirgenler dışında köpekler de epilepsi modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Nöbetlerin oluşmasını önleyen ilaçlara karşı direnç, insan ve köpek epilepsisinde ortak bir sorundur. Kendiliğinden gerçekleşen ve indükleyerek meydana getirilen nöbetlere sahip olan köpekler önemli bir hayvan modeli oluşturmaktadır (41). Epilepsi modeli oluşturmak için zebra balığı; yüksek doğurganlığa sahip olması, kolay üreme, hızlı dış gelişim ve larva döneminde vücut şeffaflığı nedeniyle popülaritesini artıran bir hayvan modelidir (42).

Epilepside deneysel hayvan modeli oluşturmak için kemirgenler başta olmak üzere merkezi sinir sistemine sahip çeşitli hayvan türleri kullanılmaktadır. Bu hayvan modellerinin net bir şekilde avantajları ve dezavantajları bulunamamıştır. Bu modellerin hiçbirisi insanlarda görülen nöbet özelliklerini tam olarak karşılamamaktadır. Mevcut epilepsi hayvan modellerinin iyileştirilmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir (43).

2.2.1. Genelleştirilmiş Tonik-Klonik Nöbet Modelleri

Tonik-klonik nöbetler, epilepside görülen en şiddetli nöbet türüdür. Maksimal elektroşok (MES) ve PTZ ile oluşturulan nöbetler tonik-klonik nöbetlerin akut modelleridir. MES hayvan modelinde kornea ya da kulağa konan elektrotlar yardımıyla elektrik stimülasyonu oluşturulmaktadır (44, 45). MES modelinin farelerde ve sıçanlarda transkorneal uygulanması ile tonik-klonik nöbetler görülmektedir (46).

Flurothyl; GABA_A antagonisti olarak kullanılan nöbet tetikleyici, uçucu özelliğe sahip bir kemokonvülzandır. Flurothyl, uçucu özelliğinden dolayı enjeksiyon ile hayvanlara maruz bırakılan stresi ortadan kaldırmaktadır, hızlı emilmektedir ve nöbet kontrolü oldukça kolaydır (47).

N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR'lar) kullanılarak tonik-klonik nöbet modeli oluşturulmaktadır. NMDAR'lar epilepsinin patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Klinik çalışmalar spesifik nöbet türlerinin değişiminde NMDAR ekspresyonunun rol aldığını göstermiştir (48).

Sıvı perküzyon yaralanması (SPY) modeli, kapalı hidrolik sistem oluşturularak hayvanın dura materine yaralanmanın seviyesine göre basınç darbesinin iletilmesi ile oluşturulmaktadır. SPY modeli travma sonrası epilepsi incelemelerinde çokça tercih edilen mekanik bir modeldir (49).

Etki hızlanma modeli, dura matere yüksek bir mesafeden ağırlık düşmesi ile oluşturulmaktadır. Bu model travmatik beyin hasarını kopyalamaktadır. Bu modelin kullanım protokolü kolay ve maliyeti düşüktür (50).

Odyojenik epilepsi modeli, akustik uyarılarla oluşturulan genelleştirilmiş tonik-klonik nöbet modelidir (51). Aynı zamanda genetik epilepsi hayvan modeli olan odyojenik epilepsi modeli, refleks epilepsi ve TLE çalışmalarında kullanılmaktadır. Bu model

epilepsi ile ilgili komorbiditlerin ayırıcı özelliğini ortaya koymak için kullanılmaktadır (37).

Kapalı kafa yaralanması (KKY) modeli, mermilerin kafatasının yüzeyine çarptırılmasıyla oluşturulan bir modeldir (52). KKY modeli sıçanlarda ve zebra balığında oluşturulmuş ve bu model zebra balığında başarılı bir şekilde tonik-klonik nöbetlerin oluşmasını sağlamıştır. Ayrıca bu model kraniyotomi gerekmeden başlangıç sağlamaktadır (43).

Demir iyonu modeli; hipokampus, amigdala, duyu-korteks bölgesine demir tuzlarının enjekte edilmesi ile oluşturulmaktadır (53). Bu model, demir içeriği yoğun olan hemoglobinin parçalanması sonrası açığa çıkan intraserebral kanama ve toksisite ile ilişkilidir. $FeCl_2$; glutamat taşınmasında farklılıklara, serbest radikallerin ortaya çıkmasına ve lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (49).

2.2.2. Konvülsif Olmayan Nöbet Modelleri

Delici balistik benzeri beyin hasarı (DBBH) modeli, yüksek enerji ve şok dalgası şeklinde mermilerin iletilmesiyle oluşmaktadır. Bu model uygulanan hasarın büyüklüğüne göre duyu-motor bozukluğuna ve bilişsel bozukluklara neden olmaktadır (54). DBBH'nin yeni geliştirilen modellerinden bir tanesinde sağ ön kortekse stereotaktik cerrahi ile yerleştirilen bir sonda ile beyinde boşluk oluşturulmuştur. Bu yeni model kurşun ve şarapnel yaralanmalarına benzemektedir (55).

Patlama modeli, travmatik beyin hasarı (TBH) ile yakından ilişkilidir. Patlamalar, bilişsel ve davranışsal anormalliklere sebep olmaktadır ve nörodejeneratif bozukluklar için risk faktörüdür. Bu modelde patlamalar, şok tüpleri ve açık alan ile oluşturulmaktadır (56).

2.2.3. Devamsızlık Nöbet Modelleri

Absans epilepsi, çocukluk döneminde görülmektedir ve beynin her iki hemisferinde gerçekleşen epileptik aktiviteler ile ilişkilidir. Konvülsif olmayan nöbetlere neden olan absans epilepsisi tipik ve atipik olarak ikiye ayrılmıştır. Tipik absans nöbetleri (AN'ler), kısa süreli bilinç bozukluğu (3-30 saniye) oluşturmakta, elektroensefalogramda (EEG) diken ve yavaş dalga deşarjları (DDD) (2,5-4 Hz) sebep olmaktadır (57). Atipik nöbetler tipik nöbetlerden daha sık görülmektedir ve nöbet süresi daha uzundur. Penisilin, gamahidoksibitürat (GHB), düşük doz pentilentetrazol (L-PTZ), tetrahidroizoksazolo

(4,5,-c) piridin-3-ol (THIP) kimyasalları kullanılarak tipik absans epilepsi modelleri oluşturulmaktadır. Ayrıca AY9944 (trans-1,4-bis[2-kloro-benzilamino-etil] sikloheksan dihidroklorür), metilazoksimetanol asetat (MAM)-AY-9944 kimyasalları kullanılarak atipik absans epilepsi modelleri oluşturulmaktadır (58).

2.2.4. Status Epileptikus Modelleri

Status epileptikus (SE), hayati risk taşıyan beyinde geri dönüşümsüz hasarlara yol açan ve 30 dakikadan fazla süren sürekli nöbetler ile ilişkili bir durumdur. SE, epilepsi oluşumu için önemli bir risktir. SE hayvan modelleri elektriksel stimülasyon ve kimyasal ajanlar kullanılarak oluşturulmaktadır (59).

Elektrik stimülasyon yoluyla oluşturulan SE, amigdala ya da hipokampüse elektrotların yerleştirilmesiyle gerçekleşmektedir. Bu modelin oluşumunda sterotaksik cerrahi uygulanmaktadır. SE'nin kimyasal modelleriyle karşılaştırıldığında elektriksel stimülasyon modelinde test birleşiklerinin birbiriyle etkileşimde olmaması, SE oluştuğunda elektriksel uyarının bitirilebilmesi ve daha düşük ölüm oranına sahip olması elektriksel stimülasyon modelinin avantajlarıdır (43).

Kimyasal ajanlar kullanılarak oluşturulan SE, kemirgenlerde lokal ya da sistemik şekilde uygulanan kainik asit (KA) ve pilokarbin ile oluşturulmaktadır. Pilokarbinin 300 mg/kg 'den daha fazla i.p. enjeksiyon yapılarak uygulanması ile SE modeli oluşmaktadır. Sıçanlarda intraserebroventriküler ya da intrahipokampal olarak kainik asitin lokal uygulanması SE oluşumunu indüklemektedir (60).

2.2.5. Temporal Lob Epilepsi Modelleri

Temporal lob epilepsisi (TLE); yaygın olarak görülen, komşu kortekslere nöbetlerin yayılım gösterdiği, hipokampal nöronlarda azalmaya ve nöropatolojik farklılıklara neden olan epilepsi türüdür (37).

Kainik asit, iyonotropik KA reseptörlerinin agonisti ve L-glutamatın analogudur. KA kullanılarak oluşturulan hayvan modelleri TLE oluşturmada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu model ilk kez Ben-Ari tarafından kullanılmıştır. Ben-Ari ve arkadaşları tarafından yapılan bu ilk çalışmalarda KA enjeksiyonu TLE hastalarında görülen nöropatolojik değişiklikler üretmiştir (61).

Pilokarbin, kolinerjik muskarinik agonistidir. Pilokarbin ile oluşturulan model, benzer patolojiler ve anormal davranışlar ile insan TLE'sini çeşitli yönleriyle kopyalamaktadır. Pilokarbin sistemik olarak sıçanlarda uygulandığında 3 aşamalı davranışsal değişikliklere ve elektrografikte farklılıklara yol açmaktadır. Bu 3 aşama;

- 1- 24 saat süren ve zamanla SE oluşturan akut faz,
- 2- EEG de normalleşmeler ile devam eden sessiz faz,
- 3- Spontan tekrarlayan nöbetlerin (STN'lerin) görüldüğü kronik fazdır (62) (63).

KA ve pilokarbin TLE modeli oluşturmak için en çok tercih edilen kimyasallardır. Bunların dışında amigdalanın elektriksel uyarılması, penisilin, theiler virüsü enfeksiyonu, tetanoz toksini enjeksiyonu, febril status epileptikus (FSE) ve kontrollü kortikal etki (KKE) TLE modeli oluşturmak için kullanılmaktadır (43).

2.3. Pentilentetrazol ile Oluşturulan Hayvan Modeli

Pentilentetrazol (PTZ), GABA-A reseptör antagonistidir (64). Tam anlamıyla etki mekanizması çözülmemiş olan PTZ'nin GABA-A üzerinden nöbetleri tetiklediği düşünülmektedir. 1940'lı yıllardan beri akut ve kronik epilepsi modeli oluşturmak için PTZ kullanılmaktadır (65).

PTZ kimyasal tutuşma modeli, 25 günlük uygulama süresinde PTZ'nin subkonvülsif dozunun 48 saatte bir i.p. şekilde tekrarlı uygulanmasıyla oluşturulmaktadır (66). Hayvan modelini oluşturmak için enjekte edilen PTZ miktarı hayvanın ağırlığına göre 20 ile 50 mg arasındadır (67).

Sıçanlarda ve farelerde akut şekilde uygulanan PTZ, konvülsiyon oluşturur. PTZ enjeksiyonlarının tekrarlanması nöbet duyarlılığını yükseltmektedir. Uygulanan PTZ enjeksiyonları sonrasında nöbet skalası hesaplanmaktadır. Yüksek tek doz (50 mg/kg) PTZ enjeksiyonu yaklaşık 5 dakika içinde güçlü nöbetlere sebep olmaktadır. Tekrarlı uygulanan PTZ'nin subkonvülsif (30 mg/kg) dozu ise hayvanlarda 1-2 hafta süren zayıf davranışsal hareketlere neden olmaktadır. Bu süreyi takip eden 3-4 hafta içinde epileptik aktivitelerde yüksek bir artış gözlenmektedir (68).

PTZ ile oluşturulan hayvan modelinde, küçük dozlarda PTZ uygulaması absans nöbetlere, yüksek dozlarda uygulama ise konvülsif nöbetlerin oluşumuna neden olmaktadır. PTZ kullanılarak oluşturulan epilepsili hayvan modellerinde nöbetlerin değerlendirilmesi için

Racine skalası (RS) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skalaya göre nöbetler 5 evreye ayrılmıştır. Evre 1; ağız yüz hareketleri, evre 2; kafa sallama, evre 3; ön ayak klonusu, evre 4; yükselme ile kendini gösteren nöbetler, evre 5; yükselme ve düşme ile kendini gösteren nöbetlerdir (69).

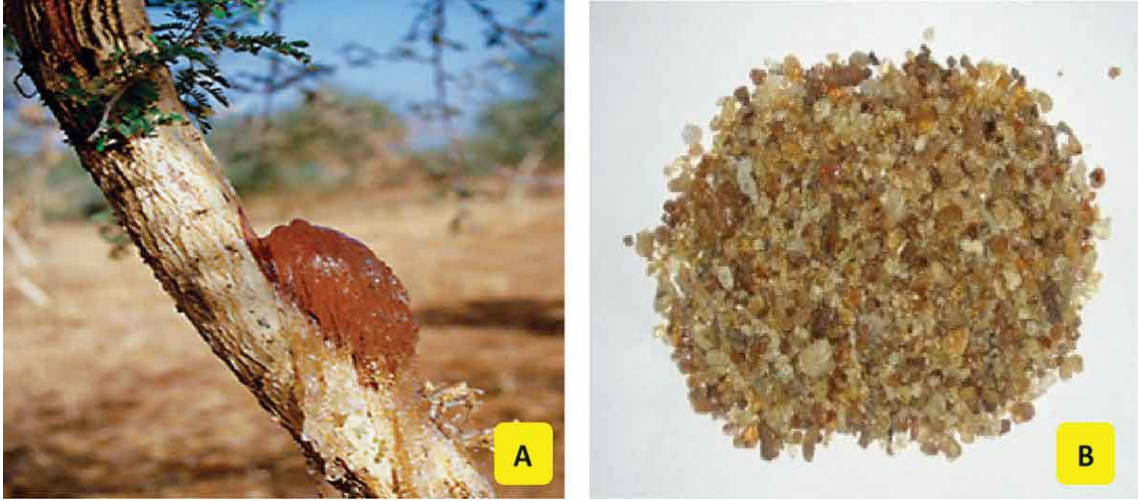
2.4. ARAP SAKIZI

2.4.1. Arap Sakızı Tanımı

Arap sakızı diğer adıyla akasya sakızı, 5000 bin yıllık geçmişe sahip ağaç sakızı sızıntısıdır. Mısır yazıtlarında “kami” olarak bahsedilmiş ve mumyalamada mineral pigment için kullanılmıştır. Sakız, Arap limanları kullanılarak ihracatı yapılmasından ötürü Arap sakızı adını almıştır (70). Arap sakızını Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (JECFA), akasya ağaçlarının dal ve gövdesinden temin edilen kurutulmuş sızıntı olarak tanımlamıştır. 1000’i aşkın çeşidi bulunan Arap sakızının ticari amaçlı olarak *Acacia Seyal* ve *Acacia Senegal* türleri kullanılmaktadır (71).

Acacia Senegal, kurak ve yarı kurak iklime sahip bölgelerde kendiliğinden yetişen ve kuraklığa karşı dayanıklılık gösteren bir ağaçtır. Arap sakızının büyük kısmı sahra altı Afrika başta olmak üzere Arap yarımadasında ve Güney Asya’da üretimi gerçekleştirilmektedir. Akasya Senegal, sahra altı Afrika’da Mali, Moritanya, Senegal; kuzey orta kuşakta Benin, Burkine Faso, Çad, Nijer, Nijerya ve Kamerun; doğuda Eritre, Etiyopya, Somali ve Sudan; batıda Angola, Botsvana, Mozambik, Namibya, Güney Afrika ve Zimbabve, bunlara ek olarak Afrika dışında Pakistan, Hindistan ve Umman’da bulunmaktadır. Sudan dünyada Arap sakızı üretiminde ilk sırada yer almaktadır (72).

Resim 2.1’de Arap sakızı sızıntısına sahip olan ağaç ve işlem gördükten sonra elde edilen Arap sakızı granülleri gösterilmiştir. Açık turuncu ya da soluk beyaz renge sahip Arap sakızı parçaları suda ayrılmaktadır. Özsuyu kurutulduktan sonra yarı saydam tabakalar şeklinde toplanılmaktadır, içerisindeki yabancı maddeler ayrıştırılıp toz haline getirilerek ya da ufalanarak ihracatı yapılmaktadır (73).

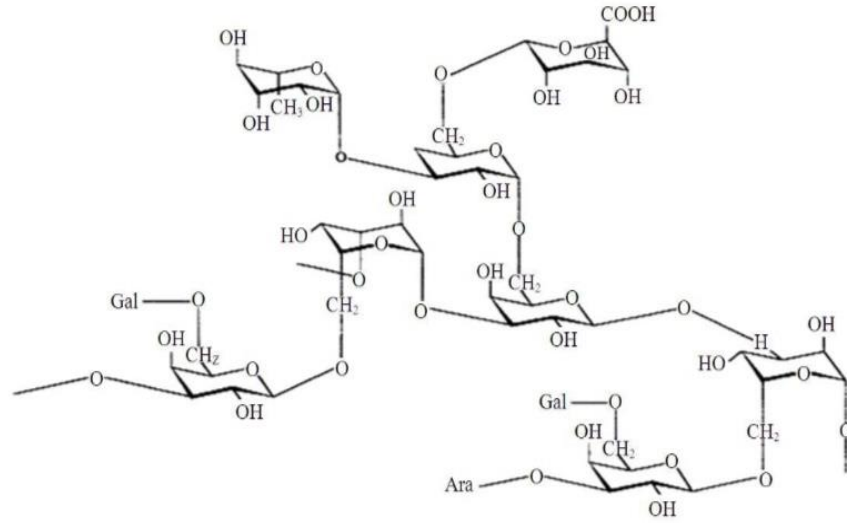


Resim 2.1 A:Arap Sakızı Sızıntısı Olan Ağaç, **B:** Arap Sakızı Granülleri (73).

2.4.2. Arap Sakızı Yapısı

Arap sakızı; nötr ya da hafif asidik özellikte, 1,3-bağlı β -D-galaktopiranosil yapısına sahip, karmaşık, dallanmış heteropolisakkarittir. Hidroliz edildiğinde arabinoz, ramnoz, galaktoz ve glukuronik asite sahip moleküler kütlesi yüksek polisakkarit, ek olarak bunların potasyum, kalsiyum ve magnezyum tuzları oluşmaktadır. Arap sakızı; toksik özellik göstermeyen, tatsız ve kokusuz bir yapıya sahiptir (73, 74). Yapısında % 39- % 42 galaktoz, % 24-% 27 arabinoz, % 15-% 16 glukuronik asit, % 12-% 16 ramnoz, % 1,5-% 2,6 protein, % 12,5-% 16 nem ve % 0,22-% 0,39 nitrojen bulunmaktadır (75).

Arap sakızının Resim 2.2’de yapısı gösterilmektedir. Arap sakızı 3 bölümden oluşmaktadır. Ana fraksiyon; arabinoz ve ramnoz bağlantılarına sahip galaktoz omurgasından oluşan kalsiyum, potasyum ve magnezyum tuzu içeren glukuronik asit ile sonlanmaktadır. Daha küçük bölümü arabinogalaktan-protein bölümüdür. Bu kısım serin ve protein yapısının kovalent bağlanmasıyla oluşmaktadır. En küçük fraksiyona sahip grup, protein içeriği en yüksek olan yapıdır ve farklı aminoasit bileşiklerine sahiptir (76).



Resim 2.2 Arap Sakızı Yapısı (76).

2.4.3. Arap Sakızı Kullanım Alanları

Arap sakızı gıda endüstrisi başta olmak üzere tekstil, kozmetik sanayi, eczacılık, litografi gibi çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Arap sakızı; koyulaştırıcı, bağlayıcı, emülsifiye edici ve stabilize edici özelliklere sahip olmasından dolayı dondurmalar, şekerler, şuruplar, sakızlar, jöleler, alkolsüz içecekler gibi pek çok gıda maddesinin içeriğine eklenmektedir (73). Emülgatör olarak Arap sakızı; narenciye suları, kola, bira gibi içeceklerde kullanılmaktadır. Alkolsüz içeceklerin yapımında köpükleri stabilize etme özelliğinden dolayı kullanılmaktadır. Su emme yeteneğine sahip olmasından dolayı dondurulmuş maddelerde buz kristalleri oluşumunu engellemektedir ve stabilizatör olarak kullanılmaktadır (77).

Arap sakızı toksik bir yapıya sahip değildir. Antialerjik özellikler göstermektedir ve dermatolojik alerjik reaksiyonlara sebep olmamaktadır. Bu özelliklerinden dolayı kozmetik preparatları Arap sakızı kullanım alanlarındandır. Arap sakızının koruyucu kremlerde ve losyonlarda kullanılması cilde yumuşatıcı his sağlamaktadır ve koruyucu kaplama olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Arap sakızı; yüz maskelerinin yapışkan madde özelliğini oluşturmakta, stabilizatör olarak koruyucu kremlerde ve bağlayıcı olarak kompakt yüz pudrasında kullanılmaktadır (78).

Arap sakızı sindirilemeyen polisakkarit kompleksidir. Diyet lifi olarak zengin bir kaynaktır. Arap sakızının çözünebilir özellikteki diyet lifleri, bifidobacterium ve lactobacillus gibi probiyotik mikrofloranın gelişimini sağlayan prebiyotik bir etkiye sahiptir. Bunun yanı sıra mide-bağırsak hareketliliğini düzeltmektedir, sindirime destek olmaktadır ve kabızlığın tedavi edilmesinde kullanılmaktadır (79).

Geleneksel litografide Arap sakızı ana birleşendir. Baskı, tutkal, boya üretimi gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Tekstilde mürekkeplerin koyulaşmasını kontrol etmek için kullanılmaktadır (80).

Biyolojik olarak kolayca parçalanabilen ve yenilebilir özelliğe sahip Arap sakızı, çevre dostudur ve korozyon önleyici olarak kullanılmaktadır. Arap sakızı film yapımına eşlik etmektedir. Arap sakızı metallerin yüzeyinde koruyucu stabil tabakalar oluşturmaktadır (81).

2.4.4. Arap Sakızı Biyolojik Özellikleri

2.4.4.1. Arap Sakızının Antioksidan Etkisi

Arap sakızı antioksidan koruyucu mekanizmaya sahiptir. Arap sakızının uygulanan doza bağlı olarak enzimatik ya da farklı yollarla üretilen süperoksit radikallerini temizlediğini gösteren in vitro çalışmalar vardır. Arap sakızı takviyesi, farelerde kalbe uygulanan doksorubisinin sebep olduğu kardiyotoksositeye karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (82). Sıçan kalbinde reperfüzyon indüksiyonu ve iskemi öncesi Arap sakızı uygulaması, kalbi I/R hasarına karşı korumuştur. Kalbin hasar oluşumuna karşı koruyuculuğu Arap sakızının antioksidanları yukarı düzenlenmesi ve oksidanları hafifletmesiyle gerçekleşmiştir (83).

Arap sakızı böbrek yetmezliğinde iyileştirici ve onarıcı bir madde olarak yaygın bir kullanım göstermektedir. Arap sakızı takviyesi, gentamisinin neden olduğu nefrotoksistide etkilidir. Arap sakızı, gentamisin kaynaklı serbest radikal oluşumuna ve oksidatif strese sebep olan hasara karşı koruyucu etki göstermektedir (84). Öte yandan Arap sakızının böbrek yetmezliğine antioksidan mekanizma ile palyatif etki yaratmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (85).

2.4.4.2. Arap Sakızının Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Arap sakızı, Afrika ve orta doğu ülkelerinde böbrek fonksiyonları da dahil olmak üzere pek çok sağliksal yararı olduğu düşünölen ve geleneksel olarak sıkça kullanılan bir maddedir. Arap sakızının böbrek fonksiyonları üzerine etkileri hala araştırılmaktadır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Arap sakızı takviyesinin böbrek replasman tedavisi alan kronik böbrek hastalarında (KBH), kan biyometresi üzerine pozitif etkileri olduğu söylenmiştir (86). Düzenli hemodiyalize giren KBH hastalarına Arap sakızı takviyesi biyokimyasal parametreler ile serum fosfor, serum üre, serum kreatinin, serum ürikasit, serum kalsiyum seviyelerine bakılmıştır. Arap sakızı takviyesinin biyokimyasal profillerin düzelmesine olanak sağladığı ve KBH'nın olumsuz etkilerini hafiflettiği raporlanmıştır (87). Arap sakızı tedavisi KBH'larında serum sodyum seviyesinde düşüş sağlamaktadır. Günlük olarak alınan Arap sakızı takviyesi C-reaktif protein (CRP) düzeyinde düşüş sağlamaktadır (88).

Arap sakızı tedavisi ile çeşitli hayvan deneylerinde, böbrek fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalarda Arap sakızının kan basıncında düşüş, plazma fosfat konsantrasyonunda ve proteinüride azalma gibi böbrek üzerine olumlu etkileri görölmüştür (89). Böbrek yetmezliği olan sıçanlarda Arap sakızı tedavisi, akut gentamisin–nefrotoksisite gelişimi sonrası oluşan böbrek hasarını önlemiştir. Arap sakızı üre atılımını kalın bağırsakta arttırmaktadır ve üre nitrojenin idrarla atılımını, üre üretimini, üre döngüsünü azaltabilmektedir (90).

Çözeltisinde yüksek konsantrasyonlarda Mg^{+2} , Ca^{+2} ve K^{+} içeriğine sahip olan Arap sakızı, elektrolit atılımında farklılıklara sebep olmaktadır. Arap sakızı takviyesi böbreklerde Ca^{+2} ve Mg^{+2} atılımını arttırmakta ve idrarla inorganik fosfat atılımını, plazma konsantrasyonunda 1,25-dihidroksi D vitaminini azaltmaktadır. Arap sakızı kullanımı sodyum atılımını ve dışkı miktarını arttırmaktadır. Arap sakızı idrar antidiüretik hormonu ve kreatinin klerensini arttırarak böbrek yetmezliğinde pozitif etki sağlamaktadır (91).

2.4.4.3. Arap Sakızının Kan Şekeri Konsantrasyonu Üzerine Etkisi

Yapılan çeşitli çalışmalar Arap sakızı alımının bağırsaklarda glikoz emilimini azalttığını, plazma glikoz seviyesini azaltarak insölin seviyesinde bir düşüş sağladığını göstermiştir (92). Diyabetli ve prediyabetli hastalarda Arap sakızı takviyesi açlık kan şekerini

düşürmüştür ve glikozitlenmiş hemoglobinde (HbA1c) azalma sağlamıştır (93). Fareler ile yapılan bir hayvan deneyinde Arap sakızı, SGLT1' in membran boşluğuyla iletişim kurarak bağırsaklardan glikozun emilimini bloke etmiştir. Yüksek yağlı diyetle Arap sakızı takviyesi açlık plazma glikozunu ve açlık insülin konsantrasyonunu köreltmıştır (94).

2.4.4.4. Arap Sakızının Lipit Metabolizması Üzerine Etkisi

İnsanlarda ve farelerde yapılan çeşitli çalışmalarda Arap sakızının düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL), plazma trigliseritini ve toplam kolesterol konsantrasyonlarını düşürdüğü rapor edilmiştir (95). Farelerde Arap sakızı takviyesi, lipit metabolizmasında etkili gen ekspresyonlarında farklılık yaratmıştır ve diyetle oluşan obeziteyi engellemiştir. Arap sakızı takviyesi; kan şekeri, visseral yağ dokusu (VYD), VLDL, LDL ve toplam kolesterolü azaltmış ve hormona duyarlı lipazı (HSL) arttırmıştır (96).

2.4.4.5. Arap Sakızının Hematolojik Etkisi

Faydalı ve doğal özelliklere sahip Arap sakızı hafif ölçüde antikoagülen etkiye sahiptir. Arap sakızı takviyesinin protrombin sürecini arttırdığı gözlemlenmiştir (97). Yakın zamanda yapılan bir çalışma Arap sakızının yeni bir özelliğini ortaya çıkarmıştır. Sudanlı orak hücreli anemili hastalarda Arap sakızının düzenli alımı fetal hemoglobin seviyesini azaltmış ve orak hücreli anemi bulgularını iyileştirdiği görülmüştür (98).

2.4.4.6. Arap Sakızının Gastrointestinal Sistem üzerine Etkisi

Arap sakızı takviyesi bağırsak emilimini değiştirebilme özelliğine sahiptir. Hayvanlarda Arap sakızı alımı proabsortif etkinlik göstererek gastrointestinal kanalda sodyum, glikoz ve net su emiliminde artış sağlamaktadır. Etkileme şekli olarak Arap sakızı alımı, nitrik oksit (NO) hormon salınımını değiştirerek NO temizleyicisi ve NO sentazına karşıt inhibitör olarak rol almaktadır. NO temizleyicisi olarak Arap sakızı, fonksiyonel sebeplerden kaynaklı ya da bulaşıcı sebeplerle ortaya çıkan melabsorbsiyon ya da isal durumlarında etkinliğini göstermiştir (99), (12).

Sıçanlarda Arap sakızı takviyesi kalsiyum geçirgenliği oluşturmaktadır. Arap sakızı, sıçanlarda bağırsaktan kalsiyumun absorbsiyonunu arttırmaktadır (100).

2.4.4.7. Arap Sakızının Karaciğer üzerine Etkisi

Arap sakızı; karaciğer süperoksit dismutaz, glutasyon ve katalaz konsantrasyonunu arttırmaktadır. Kandaki billurubin, alkalın fosfataz ve aspartat transiminaz ortalama değeriinde hafif bir düşüş sağlamaktadır. Düşük seviyelerdeki alkalın fosfataz ve aspartat trasminaz Arap sakızının safra kanalı ve karaciğer hücrelerinde koruyucu etkisini göstermektedir (101).

2.4.4.8. Arap Sakızının Kanseri üzerine Etkisi

Arap sakızı; kolay bulunması, düşük maliyete sahip olması, yan etkilerinin hastalarda minimum seviyede görülmesiyle birlikte toksik olmaması ya da minimum seviyede toksik özelliğe sahip olması ve antitümör özellikler göstermesinden dolayı gelişmiş ülkelerde kansere karşı bitkisel bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Arap sakızı; akciğer adenakorsinomu (A549), kolorektal korsinom (HCT-116), meme adenakorsinomu (MCF-7), hepatoselüler korsinomundaki (HepG2) kanser hücrelerinde potansiyel bir sitotoksik aktivite oluşturmaktadır. Düzenli tüketilen Arap sakızı kanser gelişimini engellemektedir. Arap sakızının immünomodülatör etkisi kanserin ilerlemesini durdurmaktadır (102). Farelerde kimyasal kanserojenez kullanılarak oluşturulan kolon korsinomuna karşı Arap sakızı takviyesi tümör miktarını azaltmıştır (103).

2.4.4.9. Arap Sakızının Diş Yapısına Etkisi

Kalsiyum konsantrasyonu yüksek olan Arap sakızı remineralizasyonu arttırma özelliğine sahiptir. Bu yeteneği Arap sakızının Ca^{+2} , K^{+} , Mg^{+2} tuzları yönünden zengin içeriğe sahip olması ve sakızın kalsiyum, fosfat metabolizmasındaki etkilerinden kaynaklanmaktadır (9). Arap sakızının bir tipi olan *Acacia Arabica*'nın diş eti iltihapları ve diş çürümelerinin sebepleri arasında görülen diş plağının birikmesini engellediği rapor edilmiştir (104). Arap sakızı kullanılarak sentezlenen AgNP'lerin antimikrobiyal yeteneğe sahip ve oral mikroplar ile savaşta umut verici bir madde olduğu görülmüştür. Diş minesine bağlanabilen Arap sakızı, AgNP'lerin bakteriyel biyofilm oluşumunu dişlerde engelleyebildiği için katkı maddesi şeklinde diş macunlarında kullanılmaktadır (105).

2.4.5. Arap Sakızının Etki Mekanizması

Karmaşık yapıda polisakkarit yapıya sahip Arap sakızının bağırsak enzimleri tarafından polisakkarit içerikleri sindirime dirençlidir. Arap sakızı ince bağırsakta sindirime uğramadan kalın bağırsağa iletilmektedir. Kalın bağırsakta bulunan bağırsak bakterileri Arap sakızını kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve probiyonik asit şeklinde fermante edebilmektedir. Mide-bağırsak kanalında Arap sakızı yeterli ölçüde suyun emilimini ve tutulmasını sağlamaktadır. Bu özellikleri ile Arap sakızı; ağır metallerin emiliminde etkilidir ve sindirime yardımcı olmaktadır, mide-bağırsak hareketlerini iyileştirmektedir, sert dışkıyı yumuşatma özelliğine sahiptir. Arap sakızı GİS'ten gelen zararlı maddelerin sistemik dolaşıma geçme miktarını azaltmaktadır. Çözünebilir diyet lifine sahip Arap sakızı bifidobacterium ve lactobacillus gibi probiyotik mikrofloranın gelişmesine yardım eden prebiyotik bir etkiye sahiptir (106, 107).

Arap sakızı bir diyet lifi olarak vücutta yağ birikiminin düşürülmesine yardım etmektedir. Yağ kullanımını iyileştirerek yağ dokularına etki etmektedir. Arap sakızının içme suyuna eklenerek farelerde tüketimi, kas ve karaciğerde 11 β -hidroksisteroid dehidrojenez tip 1 de aşağı regülasyonla bağlantılı VYD'yi azaltmıştır (108). Diyet lifi Arap sakızının anti-obezite etkileri vardır. Arap sakızı takviyesi; yaşa bağlı yağ toplanmasını ve iç organ yağ dokusunu düşürmektedir, gastrocnemius kas erimesini azaltmaktadır. Bu etkiyi Arap sakızı, TNF α aşağı regülasyonu ve adipositlerin β 3-adrenerjik uyarılması ile sağladığı düşünülmektedir (109).

Arap sakızı nitrojen atılımını dışkıda arttırmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin üretilmesini düşürmektedir. Arap sakızının bağırsaktaki fermentasyonu kısa zincirli yağ asitleri ile birlikte çeşitli bozunma ürünlerini ortaya çıkarmaktadır. Bu etkisinden dolayı Arap sakızı serum bütirat yoğunluğunu artırma özelliğine sahiptir. Bütirat bileşikleri fetal hemoglobin artışı sağlamaktadır. Bu durum Arap sakızı kullanımının şiddetli sıtmada koruyucu bir rol oynamasında etki etmiştir (110).

Arap sakızı bağırsak lümeniyle direkt olarak temas eden bağırsak dentrit hücrelerini (DH'ler) etkilemektedir. DH'ler doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan ve antijen ortaya çıkaran hücrelerdir. Arap sakızı DH'ler üzerine etki ederek bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada fare DH'leri Arap sakızı ile tedavi edilmiştir. Arap sakızı CD11c⁺ CD40⁺, CD11c⁺ MHCII⁺ CD11c⁺ CD86⁺ ve CD54 ekspresyonunu sağlayan DH'lerin yüzdesini çoğaltmış, fosforik aktiviteleri

yükseltmiş, IL-6, IL12, IL-10 ve TNF α üretimini tetiklemiştir. Arap sakızı takviyesi IL-10 üretimini arttırmıştır. Sonuçlar Arap sakızının immünomodülatör etkisini göstermektedir (111).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma için etik izinler, Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (karar numarası: 2022/52, protokol numarası: 283) alınmıştır. Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen 8-12 haftalık 200-300 g ağırlığında 30 adet yetişkin erkek Wistar cinsi sıçan kullanılmıştır. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde (GAÜNDAM) yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan sıçanlar 20-22 °C ve % 60 -70 nem oranına sahip havalandırılmalı bir odada 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsünde barındırılmıştır. Yiyecek ve içecek kullanımına erişim istenildiği kadar sağlanmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

RADWAG AS 220.R2 wifili analitik, hassas terazi (Polonya)

LABORAS davranış testi ünitesi

Arçelik buzdolabı

-80 °C New Brunswick Premium U410 dik marka dondurucu

IKA T25 dijital ultra turrax marka homojenizatör cihazı (Almanya)

BioCote marka vorteks cihazı (Birleşik Krallık)

SIGMA 3-16KL soğutmalı tezgah üstü santrifüj cihazı (Almanya)

Thermo SCIENTIFIC marka santrifüj cihazı (Amerika)

3.1.3. Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeler

3.1.3.1. Hayvan Modeli Oluşturma

PTZ (Sigma-Aldrich. 6500)

PBS

Enjektör (10 ml) (Setecoject)

Falkon santrifüj tüpü (50 ml)

3.1.3.2. Arap Sakızı ile Tedavi

Arap sakızı (Sigma-Aldrich. G9752)

Falkon santrifüj tüpü (50 ml)

Fareler için oral sonda besleme iğnesi

3.1.3.3. Sıçan Dekapitasyonu için Kullanılan Ajanlar

Alfazin (Türkiye)

Ketax (Türkiye)

3.1.3.4. TAS ve TOS Analizi

TAS Analizi

Ticari tahlil kiti (Elabscience, E-BC-K801-M)

Etanol (% 60), (1:9, ağırlık (g): hacim (mL))

TOS Analizi

Ticari tahlil kiti (Elabscience, E-BC-K802-M)

PBS (0.01 M. pH: 7.4), (1:9. ağırlık (g): hacim (mL))

3.1.3.5. RNA İzolasyonu

Trizol (Tripure, ELK biotechnology, Amerika, EP013)

İzomilalkol (Merck, Almanya, 123-51-3)

Etil alkol (Merck, Almanya, 493511)

Kloroform (Sigma, 24216-2-5L-R)

Otomatik pipet ucu (200 ml) (Isolab, Almanya)

Otomatik pipet ucu (1000 ml) (Isolab, Almanya)

0,1 ml Real-time PCR tüp (Qiagen, Hilden, Almanya)

0,2 ml Real-time PCR tüp (Greiner, Almanya)

1,5 ml PCR tüp (Starlab, UK)

cDNA kit (Abm, Amerika)

Gen ifadesi kiti (Qiagen, Hilden, Almanya)

SYBR Green master mix (Qiagen, Hilden, Almanya)

3.2. METOD

3.2.1. Deney Grupları

Bu çalışmada 8-12 haftalık 200-300 g ağırlığında yetişkin erkek Wistar cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele (randomize) seçilerek 5 gruba ayrılmıştır. Her grup için 6 adet deney hayvanı kullanılmıştır.

Grup 1 (Kontrol): Sıçanlar standart yem ile ad libitum şeklinde beslenmiştir

Grup 2 (PBS): Sıçanlara 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24 ve 26. günlerde i.p. olarak PBS uygulanmıştır. PBS uygulaması bittikten sonra 10 gün boyunca gavaj yolu ile su verilmiştir.

Grup 3 (PTZ): Epileptik nöbet oluşumu sırasında hayvanlar 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22 ve 24. günlerde 35 mg/kg dozunda i.p. olarak PTZ enjekte edilmiştir. Olağan 48 saatlik sürenin ardından son doz 75 mg/kg PTZ i.p. olarak uygulanmıştır (112).

Grup 4 (Arap Sakızı): Sıçanlara Arap sakızı 10 gün boyunca %10'luk su ile 2 ml/kg gavaj yolu ile verilmiştir (113).

Grup 5 (PTZ+Arap sakızı): Epileptik nöbet oluşumu sırasında hayvanlar 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22 ve 24. günlerde 35 mg/kg dozunda i.p. olarak PTZ enjekte edilmiştir. 48 saatlik aradan sonra son doz 75 mg/kg PTZ uygulanmıştır. Epileptik nöbetler oluşturulduktan sonra Arap sakızı %10'luk su ile 2 ml/kg 10 gün boyunca gavaj yolu ile verilmiştir (112, 113).



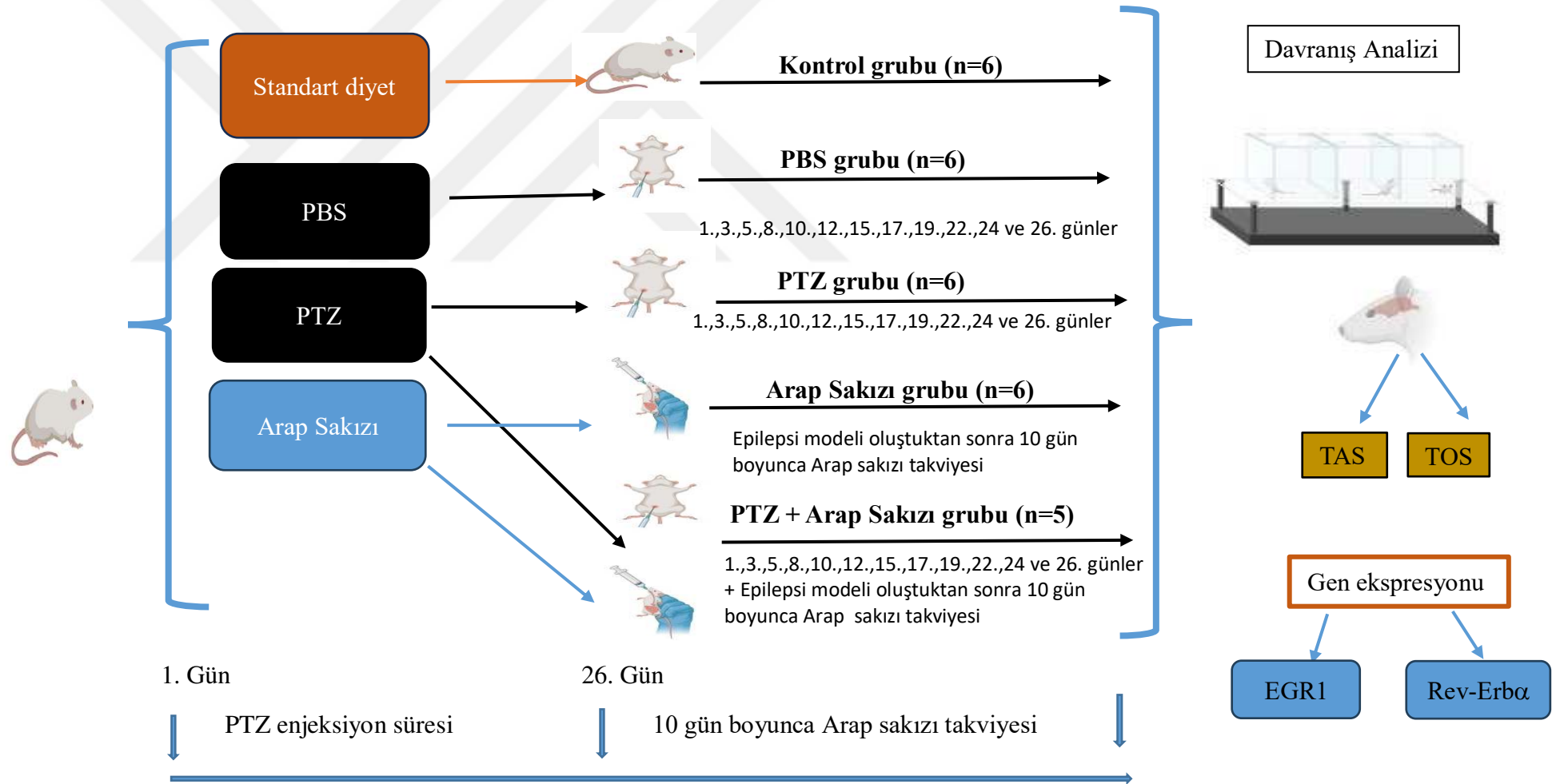
Resim 3.1 A: Sıçanlara i.p. PTZ Enjeksiyonu Yapılma Aşaması, **B:** Sıçanlara Oral Gavaj Yoluyla Arap Sakızı Takviyesi.

3.2.2. Epilepsi Modelinin Oluşturulması

Bu çalışmada deneysel epilepsi modelini oluşturmak için PTZ kullanılmıştır. Çalışmanın başında tüm deney hayvanları rastgele ve grup başına 6 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Sıçanlar PTZ enjeksiyonu yapılmadan hemen önce tartılmıştır. Grup 3 (PTZ) ve grup 5'teki (PTZ+Arap sakızı) hayvanların ağırlıklarına göre PTZ dozu hesaplanmıştır. 35 mg/kg olacak şekilde PTZ, 50 ml PBS içerisinde çözülerek i.p. olarak enjekte edilmiştir. Deneyin 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22 ve 24. günlerinde enjeksiyon yapılmıştır. Son dozda enjekte edilen PTZ, 75 mg/kg i.p. olarak uygulanmıştır (112). PTZ uygulaması enjeksiyon günlerinde sabah 9.00-11.00 arası yapılmıştır. PTZ dozları, enjeksiyon günlerinde, sıçanların canlı ağırlıklarına göre hazırlanmıştır (Tablo 3.1) (Resim 3.2).

Tablo 3.1 Deneysel Çalışma Planı ve Gruplandırma

GÜNLER/ GRUPLAR	Uygulanan Madde	1. Gün	3. Gün	5. Gün	8. Gün	10. Gün	12. Gün	15. Gün	17. Gün	19. Gün	22. Gün	24. Gün	26. Gün	Arap Sakızı Uygulaması	Grup başına düşen hayvan adedi
Kontrol Grubu	–														6
PBS Grubu	PBS	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ Kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	75 mg/ kg		6
PTZ Grubu	PTZ	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ Kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	75 mg/ kg		6
Arap Sakızı Grubu	Arap Sakızı													10 gün süresince uygulandı. (2 ml/kg)	6
PTZ+Arap Sakızı Grubu	PTZ+ Arap Sakızı	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	35 mg/ kg	75 mg/ kg	10 gün süresince uygulandı. (2 ml/kg)	5



Resim 3.2 Deneysel Çalışma Tasarımı.

3.2.3. Davranış Skorlaması

Grup 3 (PTZ) ve Grup 5'teki (PTZ+Arap sakızı) sıçanlar tartıldıktan sonra canlı ağırlıklarına göre 35 mg/kg olacak şekilde PTZ hazırlanmıştır. PTZ, sıçanlara i.p. şekilde enjekte edilmiştir. Enjeksiyon yapıldıktan sonra sıçanlara 30 dk boyunca gözlem yapılmıştır. Racine'nin Tablo 3.2'deki skalasına göre sıçanların epilepsi evreleri belirlenmiştir (114).

Tablo 3.2. Davranış Skorlama Evreleri (Racine, 1972) (114).

Evre	Davranışsal cevaplar
Evre 0	Cevap yok (davranışta değişiklik yok)
Evre 1	Kulak ve bıyık seyirmesi, fasyal hareketler
Evre 2	Miyoklonik sıçrama
Evre 3	Şahlanma ile birlikte miyoklonik sıçrama
Evre 4	Postür kaybı ile birlikte klonik konvülsiyon
Evre 5	Jeneralize tonik-klonik nöbetler
Evre 6	Ölüm

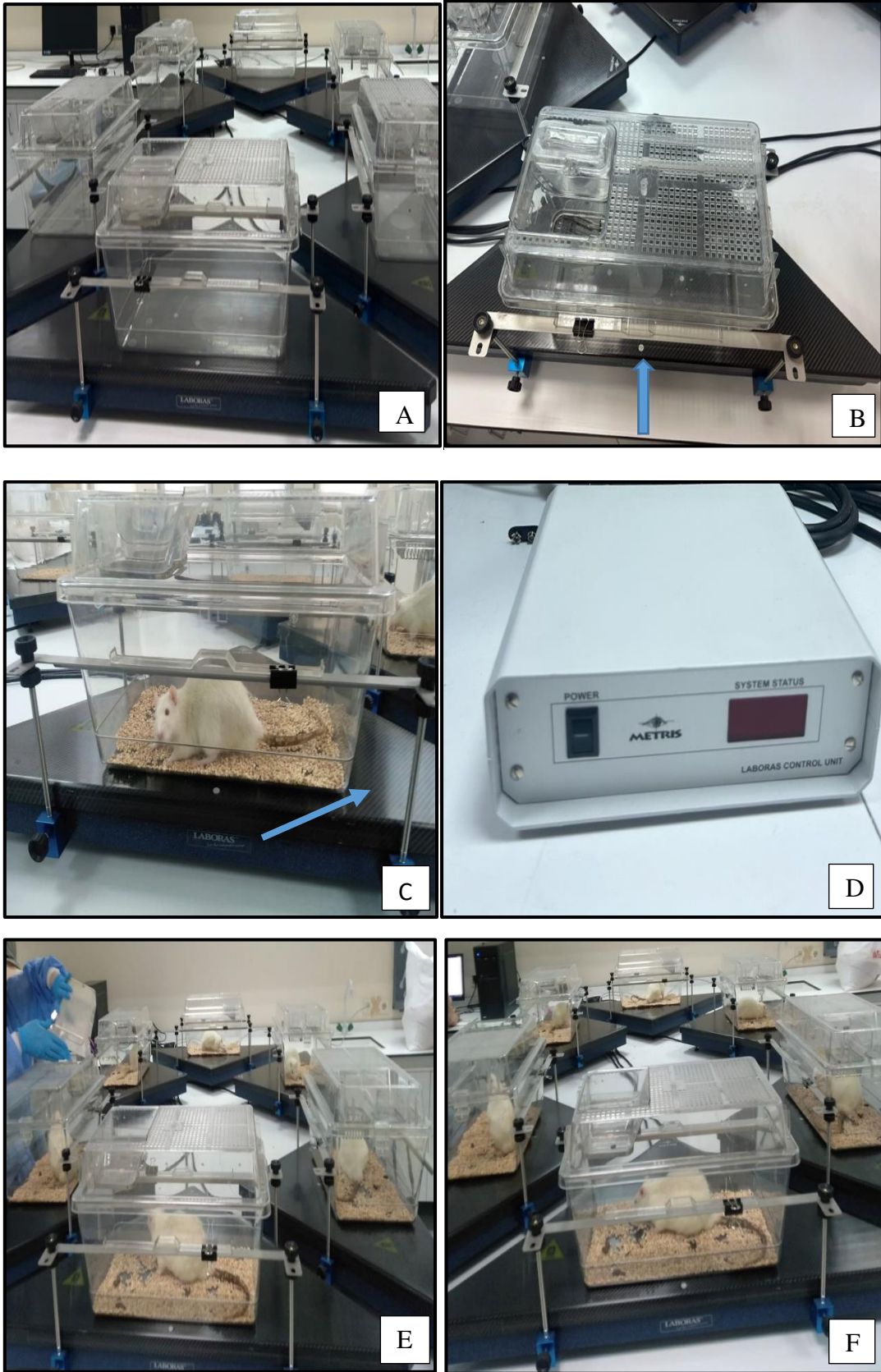
3.2.4. Davranış Analizleri

Laboratuvar hayvanları davranış gözlemlene, kayıt ve analiz sistemi (LABORAS), sıçanlarda ve farelerde farklı davranışları otomatik olarak kayıt altına alan bir sistemdir. Hayvan hareketlerinin titreşimlerini LABORAS sensör platformu kaydetmektedir ve sonuçları LABORAS yazılımı davranışlara dönüştürmektedir. Non-invaziv bir sistem olan LABORAS, bir ev kafesi sistemi kullanmaktadır ve insan gözlemlerine ihtiyaç duymadan doğru ve tutarlı davranış verilerini otomatik olarak belirlemektedir. Ayrıca LABORAS, hassas konum izleme parametrelerini hesaplama özelliğine sahiptir. Bu sistem, laboratuvar hayvanlarının davranışlarını video teknolojisiyle doğru bir şekilde kaydedilmesine ve analiz edilmesine olanak sağlamaktadır (115). LABORAS yazılımı, son model bir teknoloji kullanarak kemirgenleri tanıma ve sinyal analizi yapma özelliğine sahiptir. Bu sistem kemirgenlerin davranışlarını kategorilere ayırarak ölçmektedir (116). LABORAS tarafından ölçülen davranış parametreleri Tablo 3.3'de gösterilmiştir. Bizim araştırmamızda esas ölçülen davranışlar; normal davranışlar (tırmanma, hareket, hareketsizlik, içme, yemek yeme), özel davranışlar (tırmalamak, tonik-klonik nöbetler, donma-irkilme tepkisi) ve enerji parametreleridir.

Çalışmamızda LABORAS davranış sistemi ile sağlıklı sıçanlarda (epilepsi modeli olmayan) tırmanma, hareket etme, yemek yeme, içme gibi davranışların gözlemlenmesi planlanmaktadır. PTZ ile epileptik hayvan modeli oluşturulan sıçanlarda ise bu davranışlar sağlıklı bir şekilde gözlemlenmez ve epilepsi modeli oluşturulan sıçanların hareketlerinde yavaşlama, hareketsizlik, donma gözlemlenmesi planlanmaktadır. Bu çalışmada PTZ ile epileptik hayvan modeli oluşturulduktan sonra tüm gruplara LABORAS davranış testi uygulanmıştır (Resim 3.3). Daha sonrasında Arap sakızı (Grup 4) ve PTZ+Arap sakızı grubuna (Grup 5) 2 ml/kg dozunda oral gavaj yolu ile 10 gün boyunca Arap sakızı verilmiştir. Arap sakızı ile tedavi süreci bitiminde tüm gruplara LABORAS davranış testi tekrar uygulanmıştır. Teste başlanmadan önce sıçanların ağırlıkları ölçülmüş ve sisteme kaydedilip kafeslere yerleştirilmiştir. Kafeslere her sıçan için 250 ml su ve 50 gram yem konulmuştur. Davranışsal yanlılığı önlemek için her ölçüm sonrası kafesler temizlenmiştir. Her sıçan için 30 dakika deney süresi boyunca sessizlik sağlanmıştır.

Tablo 3.3. LABORAS Tarafından Kullanılan Davranış Parametreleri (115).

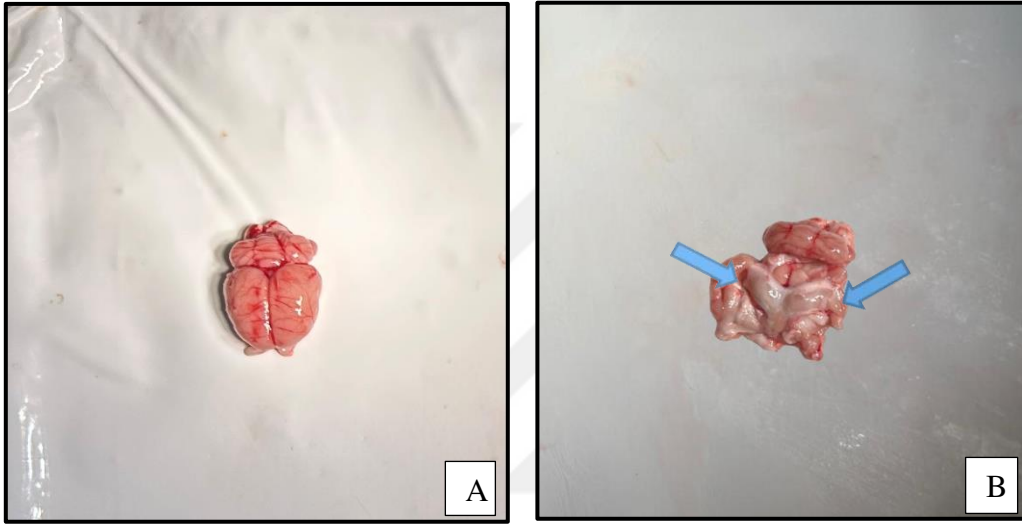
DAVRANIŞ	LABORAS tarafından kullanılan etogram
İçme	Hayvan su şişesinden su içmek için dik durur.
Yeme	Hayvan, dik dururken yem topaklarını yer, ön pençeleriyle yem haznesinin çubuklarını kavrar ve çubuklar arasındaki yiyeceği kemirir. Ayrıca ön patilerin arasına sıkıştırılmış bir yiyecek parçacığının kemirilmesini de içerir.
Tırmanma	İki ve ya dört ayaklı tel kafes kapağı ve ya gıda bunkerinin çubuklarına tırmanma ve asma. Hayvan tırmanırken veya kuyruğu kafesin zeminine veya yan duvarına dokunabilir.
Tımar	Kürkünü, burnunu, kulaklarını, kuyruğunu sallamak; kaşınmak, silmek veya yalamak.
Dinlenme	Hayvan yatar pozisyondayken hareketler yoktur. Çok kısa hareketler(örneğin: uyurken dönme) bir kesinti olarak kabul edilmez.
Hareketsizlik	Hayvan oturma pozisyonunda hareket yoktur.
Hareket	Yürüme, koşma veya atlama gibi aktiviteler. Bu aynı zamanda yetiştirmeyi, yani ön ayaklarla kafes duvarlarına dokunmadan arka ayaklar üzerinde durmayı da içerir.
Eğilme	Destek için kafes duvarına yaslanmış ön pençeleri ile arka ayaklar üzerinde durmak.
Kazma	Yatak malzemesi burun, ön pençe veya arka ayaklarla ileri veya geri itilir.
Tanımlanmamış	Önceki kategorilerden birine uymayan tüm davranışlar



Resim 3.3 A: LABORAS Davranış Testi Ünitesi, **B:** Kalibrasyon Noktası, **C:** Karbon Fiber Ölçüm Plakalı Ölçüm Platformu, **D:** Kontrol Ünitesi, **E:** Kafeslere Su ve Yem Konulma Aşaması, **F:** LABORAS Davranış Testinin Uygulanma Aşaması.

3.2.5. Beyin Doku Örneklemesi ve Preparasyonu

Davranışsal çalışmalar sonrasında sıçanlar dekapitasyon ile sakrifiye edilmiştir. Her bir hayvanın beyni çıkarılmış ve sagittal olarak bölünmüştür. Glowinski ve Iversen'in yöntemine göre hipokampus diseke edilmiştir (117). İlk kısım tartılarak %10 homojenat verecek şekilde buzla soğutulmuş salin solüsyonuna (% 0,9 NaCl) homojenize edilmiştir. Kalan kısım TAS ve TOS analizleri için kullanılmıştır. Tüm örnekler ekspresyon analizleri ve protein tayinine kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir.



Resim 3.4 A: Sıçan Tüm Beyni, **B:** Sıçan Hipokampusu.

3.2.6. TAS (Total Antioksidan Durumu) ve TOS (Total Oksidan Durumu) Ölçümleri

3.2.6.1. TAS Analizi

Nöbet modeli hayvanlarda hipokampal TAS ölçümleri, ticari kit protokolüne (Elabscience. E-BC-K801-M) göre kalorimetrik yöntem kullanılarak yapılmıştır.

TAS ölçümü ticari kit protokolü;

- 1) Hipokampal doku örnekleri hassas terazi ile tartılmıştır.
- 2) Beyin dokuları (0,3 g) soğuk %60 etanol (1:9, ağırlık (g): hacim (ml)) içerisine alınmıştır. Daha sonra soğuk su banyosunda, homojenizatör cihazı kullanılarak 12.000 RPM'de homojenleştirilmiştir.
- 3) Örnekler 10000 g'de +4 °C'de 10 dakika santrifüjlenmiştir.

- 4) ELİSA testi için kullanılan solüsyonlar oda sıcaklığında bekletilmiştir.
- 5) 2 mmol/L standart solüsyon % 60 etanol ile seri seyreltme yapılmıştır. Seyreltme basamakları sırasıyla 0, 0.4, 0.8, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2 mmol/L şeklinde uygulanmıştır.
- 6) Numuneler 25-30 °C sıcaklık aralığında her kuyuya 10 µl eklenmiştir.
- 7) 200 µl reaktif 1 her bir kuyuya eklenmiştir. Mikro plaka okuyucu tarafından 660 nm’de her bir kuyunun OD değeri spektrofotometre ile 3 kez ölçülmüştür ve sonuç A1 değeri olarak kaydedilmiştir.
- 8) 20 µl reaktif 2 her bir kuyucuğa eklenmiştir. Daha sonra 5-6 defa karıştırılmıştır. Ardından 37 °C sıcaklıkta 5 dakika inkübe edilmiştir. 660 nm’de mikropilaka okuyucusu ile OD değeri spektrofotometre ile 3 kez ölçülmüştür ve A2 olarak kaydedilmiştir (118, 119).

3.2.6.2.TOS Analizi

Nöbet modeli hayvanlarda hipokampal TOS ölçümleri, ticari kit protokolüne (Elabscience. E-BC-K802-M) göre kalorimetrik yöntem kullanılarak yapılmıştır.

TOS ölçümü ticari kit protokolü;

- 1) Hipokampal doku örnekleri hassas terazi ile tartılmıştır.
- 2) Beyin dokuları (30 mg) soğuk PBS (fosfat tamponlu salin) (0.01 M. pH: 7.4) (1:9. ağırlık (g): hacim (mL)) ile falkon tüpüne alınmıştır. Daha sonra soğuk su banyosunda, homojenizatör cihazı kullanılarak 12.000 RPM’de homojenleştirilmiştir.
- 3) Örnekler 10000 g’de (Sigma. 2-16KL) +4 °C sıcaklıkta 10 dakika santrifüjlenmiştir ve süpernatant ölçüm toplanmıştır.
- 4) ELİSA testi için kullanılan solüsyonlar oda sıcaklığında bekletilmiştir.
- 5) 200 µmol/L H2O2 standart solüsyonu çift damıtılmış suyla seri konsantrasyonlarda seyreltilmiştir. Örnek alınan seyreltme gradyanı 0, 10, 20, 40, 50, 60, 80, 100 µmol/L’dir.
- 6) Standartlar ve örnekler her bir kuyuyu 20 µl olarak konulmuştur.
- 7) 200 µl reaktif 1 her bir kuyuya eklenmiştir. Mikropilaka okuyucu ile 5 sn karıştırılmıştır ve 590 nm’de mikropilaka okuyucu ile her bir kuyunun OD değeri spektrofotometre ile 3 kez ölçülerek A1 değeri şeklinde kaydedilmiştir.

8) 50 µl reaktif 2 her bir kuyuya eklenmiştir ve 5 sn mikropilaka okuyucu ile karıştırılmıştır. Daha sonra 37 °C’de 5 dk bekletilmiştir. 590 nm’de mikropilaka okuyucu ile her bir kuyunun OD değeri spektrofotometre ile ölçülerek A2 olarak kaydedilmiştir.

3.2.7. Gen Ekspresyonları

Dondurulan hipokampus dokuları eppendorf tüplerine aktarılmıştır. Hipokampus dokularının homojenizasyonu (50 mg), mekanik homojenizasyon kullanılarak uygulanmıştır. Toplam RNA'lar (100 ng/ul) hipokampus dokularından Trizol yöntemine göre izole edilmiştir (120). RNA miktarı ve saflığı, spektrofotometre ile 260 nm ve 280 nm değerlerinde ölçülmüştür.

3.2.7.1 Trizol RNA İzolasyonu

RNA

Örneğin homojenize hale getirilmesi için;

1.5 ml’lik eppendorf mikro santrifüj tüpü içinde -20 °C’de saklanan doku örnekleri buzdolabından çıkartılmıştır.

Doku örnekleri oda sıcaklığında 15 dakika bekletilerek çözündürülmüştür. Bekleme sürecinde ara sıra vortekslenmiştir.

RNA eldesi için;

Örneklerin üzerine 300 mikrolitre kloroform:izomilalkol (24:1) eklenmiştir ve homojenize olana kadar vortekslenmiştir.

Örnekler 10 dakika 13,000 RPM’de +4°C’de santrifüjlenmiştir.

Üstte meydana gelen sıvı faz başka tüpe alınmıştır.

RNA’nın çöktürülmesi için;

Sıvı fazın bulunduğu tüpün üzerine 200 mikrolitre isopropanol ilave edilmiştir.

Oda koşullarında 10 dakika bekletilmiştir.

10 dk. 13,000 RPM’de +4 °C’de santrifüjlenmiştir.

Süpernatant atılmış ve pelet EtOH ile yıkanıp vortekslenmiştir.

10 dk. 13,000 RPM'de +4 °C'de santrifüjlenmiştir.

RNA dilüsyonu için;

Süpernatant atıldıktan sonra pelet oda ısısında 5-10 dakika bekletilerek kurutulmuştur. Bu aşamada kurutucu kullanılmamıştır. Daha sonra 50 ml distile su içinde çözülmüştür.

3.2.7.2. Tamamlayıcı DNA (cDNA) Analizi

EGR1 ve REV-ErbA ekspresyonu için toplam RNA örneklerinden bir cDNA kütüphanesi oluşturulmuştur. 15 µl reaksiyon karışımı oluşturulmuştur. 10 ng RNA örneği, 50 nM RT primeri, 5 X RT tamponu, 10 mM dNTP, 0,25 mM MultiScribe Ters Transkriptaz, 0,1 mM RNaz inhibitörü ve 5 µl izole RNA örneği kullanılmıştır. Numuneler bir termal döngüleyicide (Verity) 30 dakika boyunca 16 °C'de inkübe edilmiştir. 42 °C'de 30 dakika süreyle 1 döngü, 85 °C'de 5 dakika süreyle 1 döngü yapılmıştır. Sonrasında ekspresyon analizine kadar -80 °C'de saklanmıştır.

3.2.7.3. Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR Analizi

Ortaya çıkan cDNA kütüphanesinden her bir genin (249900. Qiagen) ekspresyon profillerini elde etmek için Real-Time PCR sistemi (Rotor-Gene Q. Qiagen) kullanılmıştır. Endojen kontrol geni olarak β -Actin (ACTB) kullanılmıştır. 20 µl PCR ürünü oluşturmak için 5 µl cDNA, 2 X TaqMan Evrensel PCR ana karışımı hazırlanmıştır. Primerler 900 nm ile 200 nm'yi araştırmıştır. Örnekler Real-Time PCR cihazında 95 °C'de 10 dakika boyunca 1 döngü, 95 °C'de 15 saniye boyunca 35 döngü, 55 °C'de 30 saniye boyunca 1 döngü şeklinde inkübe edilmiştir. Her numune üç kopya halinde incelenmiştir. Eşik döngüsü (Ct), floresansın belirli bir eşiği aştığı kesirli döngü sayısı olarak tanımlanmıştır. ACTB endojen kontrol değerlerinin normalleştirilmesinden sonra tüm gruplar karşılaştırılmıştır (eşik döngüsündeki değişiklik (Δ CT)). Genlerin N-katlı diferansiyel ekspresyonu, tüm Δ CT gruplarının Δ Ct değerlerindeki farklılıklar ve $2^{-\Delta\Delta C_t}$ denklemi kullanılarak karşılaştırılmıştır (121).

4. İstatistiksel Analiz

Verilerin Shapiro-Wilk testi ile normal dağılımına bakılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada ANOVA kullanılmıştır. İkili gruplar arasındaki farklılıkları analiz etmek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gen ifadelerindeki farklılıkları ölçmek için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. mRNA' daki farklılıklar, $\alpha = 0,05$ kesim noktasında çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni veya Tukey düzeltmesi ile tek yönlü bir ANOVA kullanılarak tanımlanmıştır. İstatistiksel olarak $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Veriler, Windows için SPSS 22.0 istatistik paketi kullanılarak analiz edilmiştir.



5. BULGULAR

5.1. Sıçanların Davranış Analizi

Sıçanlara tedavi öncesi ve tedavi sonrası LABORAS davranış testi uygulanmıştır. Sıçanların lokomotor aktivite, hareketsizlik, yetiştirme tepkileri, bakım, yeme ve içme davranış değişikliklerine bakılmıştır. LABORAS test sisteminde elde edilen davranış değişikliklerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri sonucunda tedavi sonrası lokomotor aktivite, hareketsizlik, şaha kalkma ve homurdanma davranışlarında normalleşme eğilimi gözlenmiştir. Tedavi sonrası epileptik nöbet modeli olan hayvanlarda lokomotor aktivitenin düşük olduğunu ve Arap sakızı tedavisinden sonra lokomotor aktivitenin arttığını göstermiştir. İçme davranışı açısından tedavi öncesi gruplar arasında herhangi bir anlamlılık gözlenmemiştir. Tedavi sonrasında içme davranışında iyileşme tespit edilmiştir. Yeme davranışı için istatistiksel anlamlılık belirlenmemiştir ancak gruplar arasında tedavi farkı gözlemlenmiştir (Tablo 5.1) (Şekil 1).

Tablo 5.1 Deney Gruplarının Davranış Farklılıkları (One-Way ANOVA).

Davranışlar	Deney Grupları	N	Mean	SD	SE	95% CI for Mean	P-Value
Lokomotor (tedavi öncesi)	Kontrol	6	24.918	2.003	0.818	22.816-27.020	0.000*
	PBS	6	34.523	5.246	2.141	29.017-40.029	
	PTZ	6	15.732	3.889	1.587	11.651-19.812	
	Arap Sakızı	6	29.055	12.069	4.927	16.389-41.720	
	PTZ+Arap Sakızı	5	13.166	3.338	1.493	9.021-17.311	
Lokomotor (tedavi sonrası)	Kontrol	6	25.430	3.507	1.431	21.750-29.110	0.001*
	PBS	6	38.380	7.903	3.227	30.085-46.674	
	PTZ	6	16.807	5.174	2.112	11.376-22.237	
	Arap Sakızı	6	25.005	12.417	5.069	11.974-38.036	
	PTZ+Arap Sakızı	5	46.650	20.899	9.346	20.701-72.599	

Hareketsizlik (tedavi öncesi)	Kontrol	6	142.960	17.331	7.075	124.772- 161.148	0.012*
	PBS	6	127.077	107.804	44.011	13.943- 240.210	
	PTZ	6	283.363	56.431	23.038	224.142- 342.584	
	Arap Sakızı	6	151.351	17.373	7.092	133.119- 169.584	
	PTZ+Arap Sakızı	5	221.520	136.810	61.183	51.648- 391.391	
Hareketsizlik (tedavi sonrası)	Kontrol	6	147.073	18.476	7.543	127.684- 166.463	0.000*
	PBS	6	139.285	46.694	19.062	90.283- 188.287	
	PTZ	6	264.337	23.202	9.472	239.987- 288.686	
	Arap Sakızı	6	144.108	35.307	14.414	107.056- 181.160	
	PTZ+Arap Sakız	5	114.550	15.156	6.778	95.731- 133.369	
Yetiştirme (tedavi öncesi)	Kontrol	6	73.088	10.399	4.245	62.175- 84.001	0.006*
	PBS	6	450.030	172.290	70.337	269.222- 630.838	
	PTZ	6	163.648	136.954	55.911	19.924- 307.373	
	Arap Sakızı	6	203.867	79.090	32.288	120.867- 286.866	
	PTZ+Arap Sakızı	5	215.176	95.813	42.849	96.207- 334.144	
Yetiştirme (tedavi sonrası)	Kontrol	6	75.435	21.940	8.957	52.410- 98.460	0.000*
	PBS	6	345.031	86.067	35.137	254.710- 435.354	
	PTZ	6	276.635	197.474	80.618	69.398- 483.871	
	Arap Sakızı	6	183.988	90.078	36.774	89.457- 278.519	
	PTZ+Arap Sakızı	5	249.416	105.550	47.203	118.358- 380.474	
Bakım (tedavi öncesi)	Kontrol	6	420.307	148.975	60.819	263.967- 576.646	0.000*
	PBS	6	670.238	143.885	58.740	519.240- 821.236	
	PTZ	6	645.218	124.458	50.810	514.607- 775.829	
	Arap Sakızı	6	702.115	92.666	37.831	604.868- 799.362	

	PTZ+Arap Sakızı	5	870.324	120.871	54.055	720.242-1020.405	
	Kontrol	6	440.628	15.087	6.159	424.795-456.461	
	PBS	6	676.328	81.211	33.154	591.102-761.554	
Bakım (tedavi sonrası)	PTZ	6	575.797	238.537	97.382	325.468-826.125	0.003*
	Arap Sakızı	6	684.948	76.649	31.292	604.509-765.387	
	PTZ+Arap Sakızı	5	773.886	109.780	49.095	637.575-910.196	
	Kontrol	6	32.047	0.690	0.281	31.322-32.771	
	PBS	6	15.05	9.026	3.685	5.578-24.521	
İçme (tedavi öncesi)	PTZ	6	7.30167	11.436	4.668	-4.699-19.302	0.074
	Arap Sakızı	6	32.612	35.094	14.327	-4.217-69.440	
	PTZ+Arap Sakızı	5	10.486	16.591	7.420	-10.114-31.086	
	Kontrol	6	33.020	2.032	0.829	30.887-35.152	
	PBS	6	15.365	7.529	3.073	7.464-23.266	
İçme (tedavi sonrası)	PTZ	6	7.627	8.386	3.423	-1.174-16.427	0.025*
	Arap Sakızı	6	30.272	14.998	6.123	14.532-46.011	
	PTZ+Arap Sakızı	5	35.080	32.518	14.542	-5.296-75.456	
	Kontrol	6	13.950	6.864	2.802	6.747-21.153	
	PBS	6	11.503	12.680	5.176	-1.803-24.810	
Yeme (tedavi öncesi)	PTZ	6	8.435	4.931	2.013	3.260-13.610	0.542
	Arap Sakızı	6	19.488	18.184	7.424	0.405-38.571	
	PTZ+Arap Sakızı	5	9.318	13.027	5.826	-6.857-25.492	
	Kontrol	6	15.182	7.515	3.068	7.294-23.069	
Yeme (tedavi sonrası)	PBS	6	11.432	6.367	2.599	4.750-18.114	0.542
	PTZ	6	6.112	6.213	2.537	-0.410-12.633	

Arap Sakızı	6	16.578	8.170	3.335	8.004- 25.152
PTZ+Arap Sakızı	5	24.728	41.217	18.433	-26.450- 75.905

*P < 0.05 anlamlı. SD; standart sapma, SE; standart hata, CI; güven aralığı.

LABORAS davranış sistemi ile yapılan davranış analizleri Tablo 5.1’de gösterildiği gibi SPSS 22.0 programında test edilmiştir.

Lokomotor aktivite;

Tedavi öncesi; Arap sakızı grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında lokomotor aktivite Arap sakızı grubunda istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası; kontrol grubu PBS grubu ile karşılaştırıldığında lokomotor aktivite kontrol grubunda istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. PTZ grubu tüm gruplarla karşılaştırıldığında lokomotor aktivite PTZ grubunda istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda, PTZ+Arap sakızı grubunda lokomotor aktivitede istatistiki olarak artış görülmüştür.

Hareketsizlik;

Tedavi öncesi; PTZ grubu, kontrol, PBS ve Arap sakızı grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubunda hareketsizlik istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur. PTZ+Arap sakızı grubu Arap sakızı grubu ile karşılaştırıldığında PTZ+Arap sakızı grubunda hareketsizlik istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası; PTZ grubu tüm gruplarla karşılaştırıldığında PTZ grubunda hareketsizlik istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur.

Yetiştirme tepkileri;

Tedavi öncesi karşılaştırmalarda kontrol grubu tüm gruplarla karşılaştırıldığında kontrol grubunda yetiştirme tepkileri istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. PBS grubu Arap sakızı ile karşılaştırıldığında yetiştirme tepkileri PBS grubunda istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası karşılaştırmalarda kontrol grubu PBS ve PTZ grubu ile karşılaştırıldığında yetiştirme tepkileri kontrol grubunda istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. PBS grubu, PTZ ve Arap sakızı grubu ile karşılaştırıldığında yetiştirme tepkileri PBS grubunda istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur.

Bakım;

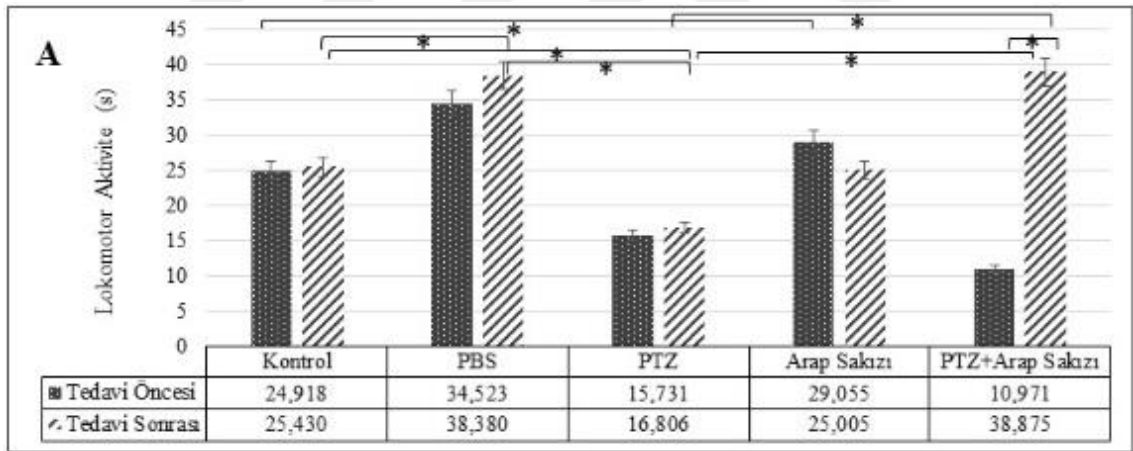
Tedavi öncesi karşılaştırmalarda kontrol grubu tüm gruplarla karşılaştırıldığında bakım davranışlarında kontrol grubu istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. Tedavi sonrası karşılaştırmalarda kontrol grubu, PBS, Arap sakızı ve PTZ+Arap sakızı grubu ile karşılaştırıldığında bakım davranışlarında kontrol grubu istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur.

İçme davranışları;

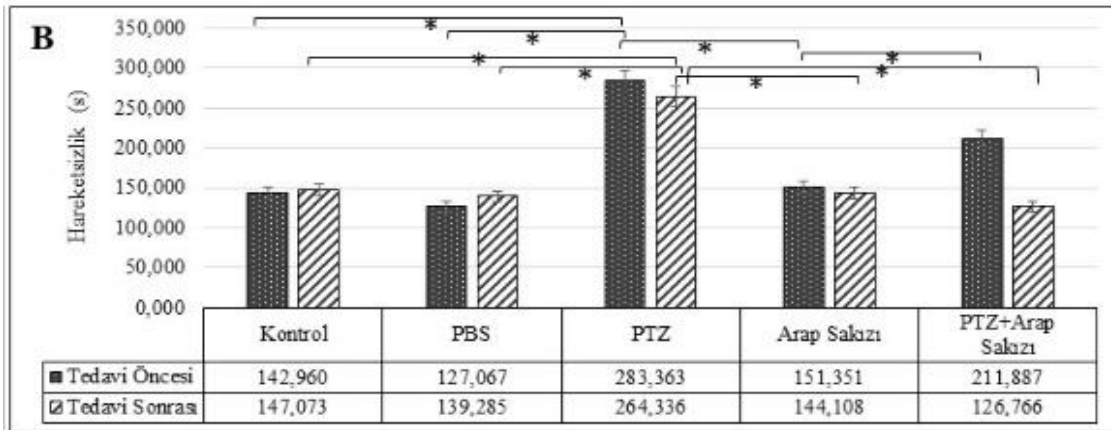
Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda içme davranışlarında gruplar arası istatistiki olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Ancak tedavi sonrası PTZ grubunda daha fazla miktarda su içme eğilimi olduğu gözlenmiştir.

Yeme davranışları;

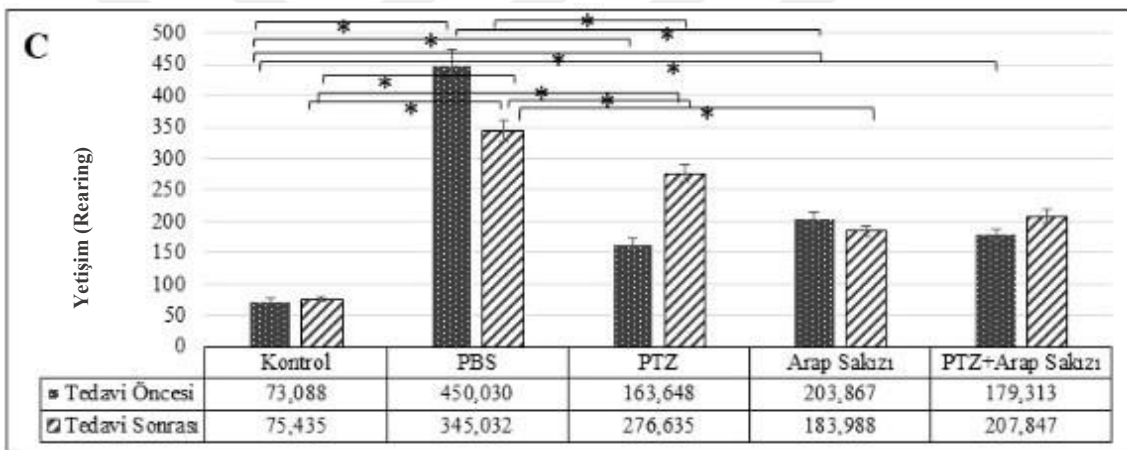
Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda yeme davranışlarında gruplar arası istatistiki olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.



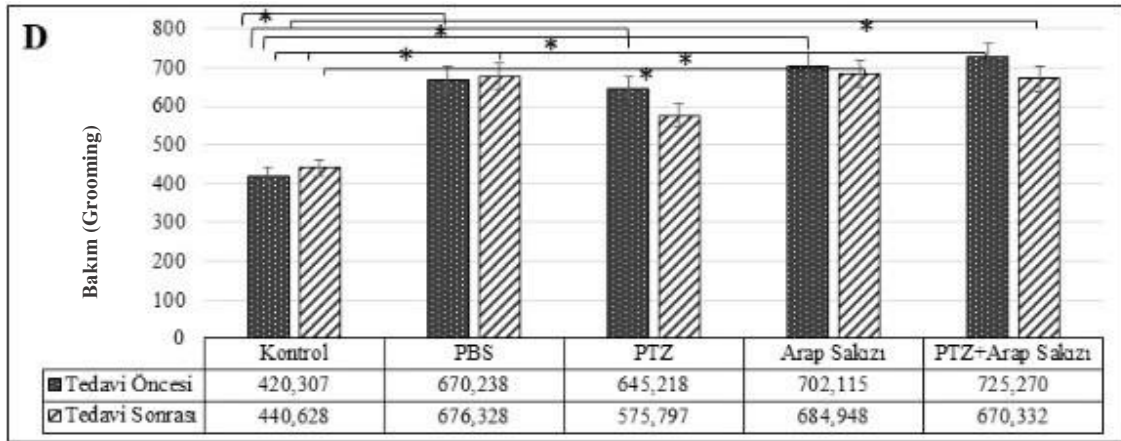
Şekil 1. A: Lokomotor Aktivite; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Lokomotor Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılmalı Analizi



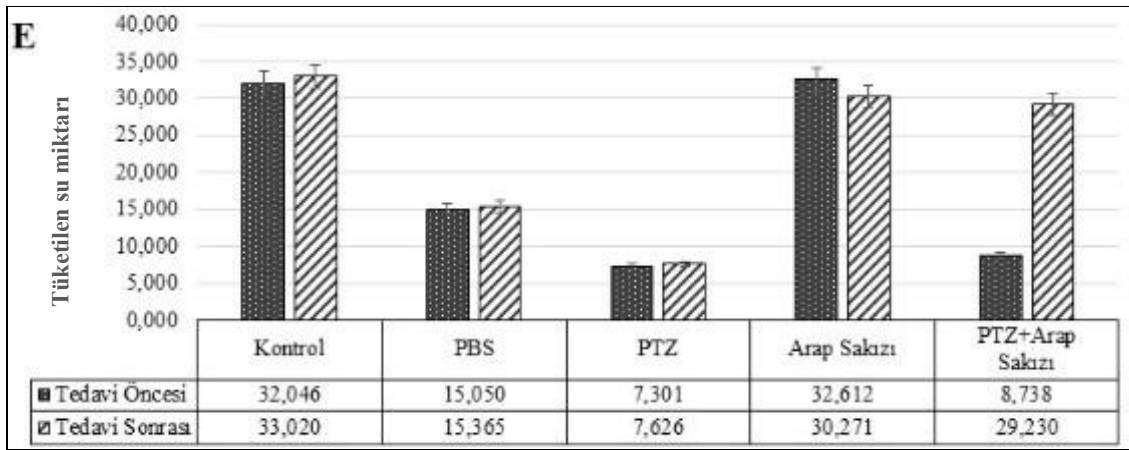
Şekil 1. B: Hareketsizlik; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hareketsizlik Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi



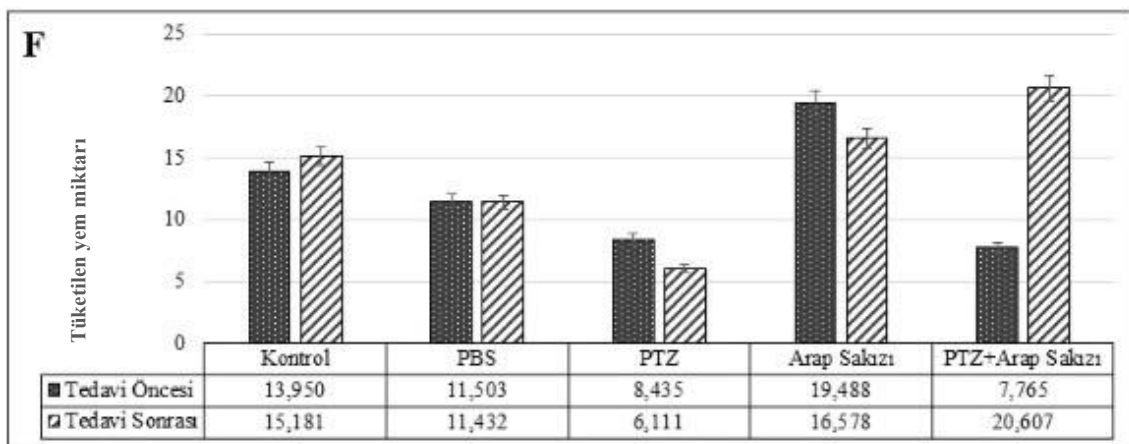
Şekil 1. C: Yetiştirme (Rearing) Davranışı; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Yetiştirme Davranışlarının Karşılaştırmalı Analizi



Şekil 1. D: Bakım (Grooming) Davranışları; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Bakım Davranışlarının Karşılaştırmalı Analizi



Şekil 1. E: Tüketilen Su Miktarı; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Tüketilen Su Miktarının Karşılaştırmalı Analizi



Şekil 1. F: Tüketilen Yem Miktarı; Gruplara göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Tüketilen Yem Miktarının Karşılaştırmalı Analizi

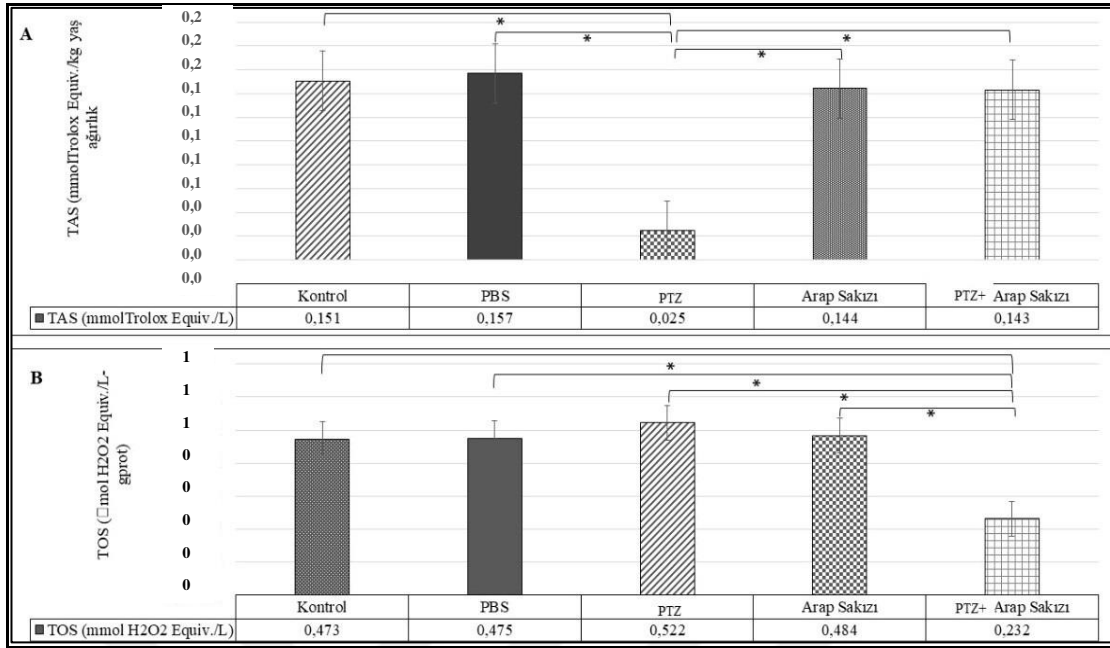
5.2. TAS ve TOS Analizi

Arap sakızının antioksidan kapasitesini belirlemek için hipokampal dokulara ELISA testleri yapılmıştır. Kontrol ve PBS grupları benzer bulunmuştur. TAS düzeyinin nöbet modelinde (PTZ) düşük olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan Arap sakızı grubundaki antioksidan kapasite normal ve kontrole yakın iken, PBS grubunda ve PTZ+Arap sakızı grubunda da normale yakın bir kapasite tespit edilmiştir. One-Way ANOVA analizlerinde gruplar arası anlamlılık $P < 0,001$ ($df = 4,24$; Kare ortalaması = 0,012, $F = 16,406$) olarak belirlenmiştir. Arap sakızı grubunun oksidan kapasitesi, PTZ grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük, kontrol ve PBS grubuyla karşılaştırıldığında ise daha yüksek olduğu bulunmuştur. Önemli bir bulgu olarak PTZ+Arap sakızı grubundaki oksidan kapasitenin tüm gruplardaki oksidan kapasite düzeylerinin altında bulunması ($P < 0,001$) olmuştur. Hipokampal dokudaki TAS ve TOS seviyeleri, Arap sakızının antioksidan özellikleri sayesinde epileptik beyindeki nöbet davranışını düzenleyebildiğini göstermektedir (Tablo 5.2) (Şekil 2).

Tablo 5.2 Deney grupları için iki oksidatif parametrenin tanımlayıcı istatistikleri ve Tek Yönlü ANOVA Analizi

Oksidatif parametreler	Deney Grupları	N	Mean±SD	SE	95% CI	P-value
TAS (mmol Trolox Equiv./kg wet weight)	Kontrol	6	0.151±0.030	0.121	0.119- 0.182	0.000*
	PBS	6	0.157±0.025	0.103	0.130- 0.183	
	PTZ	6	0.247±0.028	0.114	0.217- 0.276	
	Arap Sakızı	6	0.144±0.021	0.009	0.121- 0.166	
	PTZ+Arap Sakızı	5	0.143±0.028	0.125	0.108- 0.177	
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./gprot)	Kontrol	6	0.473±0.021	0.008	0.450- 0.496	0.000*
	PBS	6	0.475±0.027	0.011	0.450- 0.504	
	PTZ	6	0.522±0.074	0.302	0.447- 0.600	
	Arap Sakızı	6	0.484±0.013	0.005	0.444- 0.498	
	PTZ+Arap Sakızı	5	0.231±0.010	0.005	0.469- 0.245	

* $P < 0.001$. N = Hayvan sayısı, SD; standart sapma, SE; standart hata, CI; güven aralığı



Şekil 2. A: TAS analizi. B: TOS analizi.

Tüm grupların TAS değerlendirmelerine göre; TAS düzeyi PTZ grubunda tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur.

Tüm grupların TOS değerlendirmelerine göre; TOS düzeyi PTZ+Arap sakızı grubunda tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur.

Karşılaştırmalı analizler PTZ ve PTZ+Arap sakızı grubu arasında istatistiksel anlamlılık göstermiştir ($P < 0.001$) (Tablo 5.3).

Tablo 5.3 Grupların Çoklu Karşılaştırması

Oksidatif Parametreler	Bağımlı değişken	Deney Grupları	Ortalama Farklar	SE	P-Value	95% CI
TAS (mmol Trolox Equiv./kg wet weight)	Kontrol	PBS	-0.006	0.015	0.995	-0.051-0.039
		PTZ	-0.096*	0.015	0.000	-0.142--0.051
		Arap Sakızı	0.007	0.015	0.992	-0.039-0.052
		PTZ+Arap Sakızı	0.007	0.016	0.990	-0.040-0.055
	PBS	Kontrol	0.006	0.015	0.995	-0.039-0.051
		PTZ	-0.090*	0.015	0.000	-0.136--0.045
		Arap Sakızı	0.013	0.015	0.921	-0.033-0.058
		PTZ+Arap Sakızı	0.013	0.016	0.917	-0.034-0.061
	PTZ	Kontrol	0.096*	0.015	0.000	0.051-0.141
		PBS	0.090*	0.015	0.000	0.045-0.136
		Arap Sakızı	0.103*	0.015	0.000	0.058-0.148
		PTZ+Arap Sakızı	0.103*	0.016	0.000	0.056-0.151
	Arap Sakızı	Kontrol	-0.006	0.015	0.992	-0.052-0.039
		PBS	-0.013	0.015	0.921	-0.058-0.033
		PTZ	-0.103*	0.015	0.000	-0.148--0.058
		PTZ+Arap Sakızı	0.001	0.016	1.000	-0.047-0.048
	Epilepsi+Arap Sakızı	Kontrol	-0.007	0.016	0.990	-0.055-0.040
		PBS	-0.013	0.016	0.917	-0.061-0.034
		PTZ	-0.104*	0.016	0.000	-0.151--0.056
		Arap Sakızı	-0.001	0.016	1.000	-0.048-0.047

TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./gprot)	Kontrol	PBS	-0.002	0.0	1.00	-0.067-
				22	0	0.062
		Epilepsi	-0.049	0.0	0.20	-0.114-
				22	2	0.016
	PBS	Arap Sakızı	-0.011	0.0	0.98	-0.075-
				22	8	0.054
		Epilepsi+Ar ap Sakızı	0.241*	0.0	0.00	0.173-
				23	0	0.309
	PTZ	Kontrol	0.002	0.0	1.00	-0.062-
				22	0	0.067
		PTZ	-0.047	0.0	0.24	-0.112-
				22	1	0.018
	Arap Sakızı	Arap Sakızı	-0.008	0.0	0.99	-0.073-
				22	5	0.056
		PTZ+Arap Sakızı	0.244*	0.0	0.00	0.176-
				23	0	0.311
	PTZ+Ara p Sakızı	Kontrol	0.049	0.0	0.20	-0.016-
				22	2	0.114
		PBS	0.047	0.0	0.24	-0.018-
				22	1	0.112
	PTZ+Ara p Sakızı	Arap Sakızı	0.038	0.0	0.42	-0.026-
				22	5	0.103
		PTZ+Arap Sakızı	0.290*	0.0	0.00	0.222-
				23	0	0.358
	PTZ+Ara p Sakızı	Kontrol	0.010	0.0	0.98	-0.054-
				22	8	0.075
		PBS	0.008	0.0	0.99	-0.056-
				22	5	0.073
	PTZ+Ara p Sakızı	PTZ	-0.038	0.0	0.42	-0.103-
				22	5	0.026
		PTZ+Arap Sakızı	0.252*	0.0	0.00	0.184-
				23	0	0.320
	PTZ+Ara p Sakızı	Kontrol	-0.241*	0.0	0.00	-0.309--
				23	0	0.173
		PBS	-0.243*	0.0	0.00	-0.311--
				23	0	0.176
	PTZ+Ara p Sakızı	PTZ	-0.290*	0.0	0.00	-0.358--
				23	0	0.222
		Arap Sakızı	-0.252*	0.0	0.00	-0.320--
				23	0	0.184

*p < 0.05 anlamlı. CI; güven aralığı.

5.3. Gen Ekspresyonu Analizi

Arap sakızının epilepsideki etkisini araştıran çalışmamızda PTZ+Arap sakızı grubunda EGR1'in azalmış olduğu, Rev-erb α 'nın ise artmış olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.05$) (Tablo 5.4) (Şekil 3).

Tablo 5.4 İki Genin İfade Değişiklikleri.

Genler	Deneysel Parametreler	N	Anlam	SD	SE	95% CI for Mean	P-Value
<i>EGR1</i>	Kontrol	6	8.302	0.309	0.126	7.977-8.626	0.000*
	PBS	6	8.512	0.285	0.116	8.213-8.810	
	PTZ	6	12.413	0.511	0.209	11.877-12.950	
	Arap Sakızı	6	5.755	0.634	0.259	5.090-6.420	
	PTZ+Arap Sakızı	5	1.480	0.261	0.117	1.156-1.804	
<i>REV-Erbα</i>	Kontrol	6	7.643	0.532	0.217	7.085-8.202	0.000*
	PBS	6	7.872	0.241	0.098	7.619-8.125	
	PTZ	6	4.550	0.262	0.107	4.275-4.825	
	Arap Sakızı	6	7.050	0.230	0.094	6.809-7.291	
	PTZ+Arap Sakızı	5	8.266	0.549	0.245	7.585-8.947	

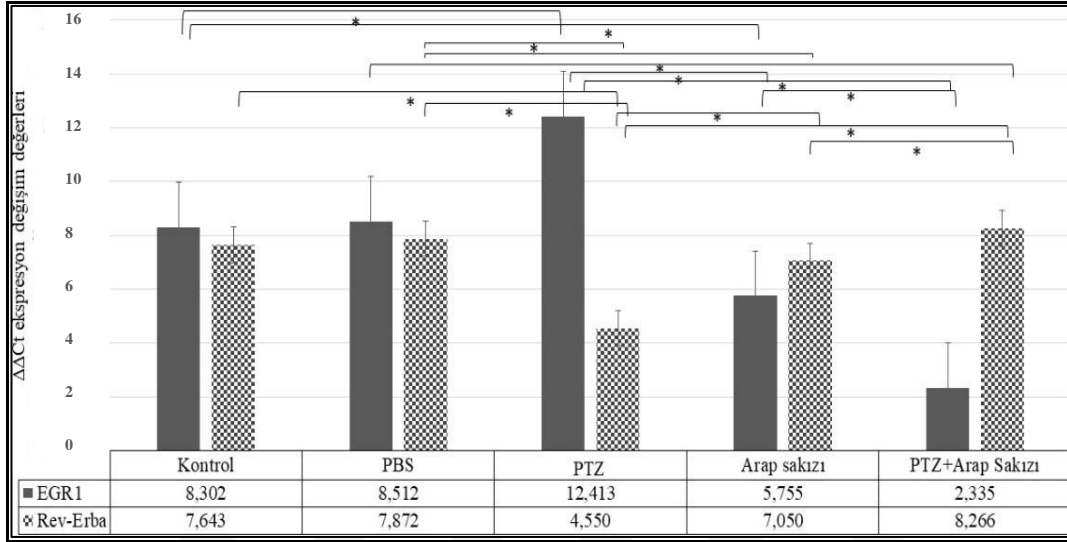
* $P < 0.05$ ise anlamlı. SD; standart sapma, SE; standart hata, CI; güven aralığı.

Gen ekspresyon analizi sonucunda EGR1;

Kontrol ve PBS grubunda benzer değerlerde bulunmuştur. PTZ grubu tüm gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur. Arap sakızı grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. Arap sakızı grubu PTZ+Arap sakızı grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur.

Gen ekspresyon analizi sonucunda REV-ErbA;

Kontrol ve PBS grupları benzer değerlerde bulunmuştur. PTZ grubu tüm gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. Arap sakızı grubu PTZ+Arap sakızı grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur.



Şekil 3. EGR1 ve Rev-ErbA Gen İfade Değişiklikleri.

Gruplar arası karşılaştırmalı analizlerde her iki gen için PTZ+Arap sakızı grubunda PTZ grubuna göre istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir ($P < 0,05$) (Tablo 5.5). Bu sonuçlar, Arap sakızı tedavisinin epilepsinin iyileşme sürecinde EGR1 ve REV-ErbA genleri üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Tablo 5.5 Gen İfadeleri Açısından Gruplar Arasındaki Farklılıkların Analizi.

Genler	Deney Grupları	Bağımlı değişken	MD	SE	P-value	95% CI
<i>EGR1</i>	Kontrol	PBS	-0.210	0.249	0.914	-0.944-0.524
		PTZ	-4.112*	0.249	0.000	-4.846--3.377
		Arap Sakızı	2.547*	0.249	0.000	1.812-3.281
		PTZ+Arap Sakızı	6.822*	0.261	0.000	6.052-7.592
	PBS	Kontrol	0.210	0.249	0.914	-0.524-0.944
		PTZ	-3.902*	0.249	0.000	-4.636--3.167

REV-Erbα	Arap Sakızı	Arap Sakızı	2.757*	0.249	0.000	2.022-3.491
		PTZ+Arap Sakızı	7.032*	0.261	0.000	6.262-7.801
	PTZ	Kontrol	4.112*	0.249	0.000	3.377-4.846
		PBS	3.902*	0.249	0.000	3.167-4.636
	Arap Sakızı	Arap Sakızı	6.658*	0.249	0.000	5.924-7.393
		PTZ+Arap Sakızı	10.933*	0.261	0.000	10.163-11.703
	Arap Sakızı	Kontrol	-2.547*	0.249	0.000	-3.281--1.812
		PBS	-2.757*	0.249	0.000	-3.491--2.022
	PTZ+Arap Sakızı	PTZ	-6.658*	0.249	0.000	-7.393--5.924
		PTZ+Arap Sakızı	4.275*	0.261	0.000	3.505-5.045
	PTZ+Arap Sakızı	Kontrol	-6.822*	0.261	0.000	-7.592--6.052
		PBS	-7.032*	0.261	0.000	-7.801--6.262
	Kontrol	PTZ	-10.933*	0.261	0.000	-11.703--10.163
		Arap Sakızı	-4.275*	0.261	0.000	-5.045--3.505
	Kontrol	PBS	-0.228	0.221	0.837	-0.879-0.423
		PTZ	3.093*	0.221	0.000	2.442-3.744
	PBS	Arap Sakızı	0.593	0.221	0.086	-0.058-1.244
		PTZ+Arap Sakızı	-0.623	0.231	0.086	-1.305-0.060
	PBS	Kontrol	0.228	0.221	0.837	-0.423-0.879
		PTZ	3.322*	0.221	0.000	2.671-3.973
	PTZ	Arap Sakızı	0.822*	0.221	0.009	0.171-1.473
		PTZ+Arap Sakızı	-0.394	0.232	0.452	-1.077-0.288
	PTZ	Kontrol	-3.093*	0.221	0.000	-3.744-2.442
		PBS	-3.322*	0.221	0.000	-3.973-2.671
	Arap Sakızı	Arap Sakızı	-2.500*	0.221	0.000	-3.151-1.849
		PTZ+Arap Sakızı	-3.716*	0.232	0.000	-4.399-3.033
	Arap Sakızı	Kontrol	-0.593	0.221	0.086	-1.244-0.058
		PBS	-0.822*	0.221	0.009	-1.473--0.171
	PTZ	PTZ	2.500*	0.221	0.000	1.849-3.151

	PTZ+Arap Sakızı	-1.216*	0.232	0.000	-1.899--0.533
PTZ+Arap Sakızı	Kontrol	0.623	0.232	0.086	-0.060-1.305
	PBS	0.394	0.232	0.452	-0.288-1.077
	PTZ	3.716*	0.232	0.000	3.033-4.399
	Arap Sakızı	1.216*	0.232	0.000	0.533-1.899

* Ortalama fark 0,05 seviyesinde anlamlıdır. MD; ortalama farklılıklar, SE; standart hata, CI; güven aralığı.

Gen ifadeleri ile oksidatif parametreler arasındaki korelasyon analizleri, incelenen iki genin ifade değişiklikleri ile TAS-TOS düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermiştir (EGR1-REV-ErbA için Pearson korelasyonu = -0,727, P = 0,000, EGR1 için Pearson korelasyonu = 0,667). EGR1-TOS için TAS, P = 0,000, Pearson korelasyonu = -0,809, P = 0,000) (Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu)).

Gen ifadeleri ve davranışlar arasındaki korelasyon analizleri, incelenen iki genin ifade değişikliklerinin ve bazı davranışların ilişkili olduğunu göstermiştir (EGR1-Hareket için Pearson korelasyonu = -0,549, P = 0,002; EGR1-Hareketsizlik için Pearson korelasyonu = 0,730, P = 0,000; EGR1-Bakım için Pearson korelasyonu = -0,444 P = 0,016; REV-ErbA-Hareketsizlik için Pearson korelasyonu = 0,567, P = 0,001; REV-ErbA-Hareketsizlik için Pearson korelasyonu = -0,831, P = 0,000).

6. TARTIŞMA

Epilepsi; alışılmadık davranışlar ve nöbetlerle karakterize, anormal elektriksel faaliyetlere sebep olan ve nörolojik, sosyal, bilişsel, psikolojik sonuçlara yol açan beyin bozukluğudur. Bu hastalık; her ırk, cinsiyet, gelir grubu ve coğrafyadan insanı etkilemektedir. Yaşamlarında yaklaşık olarak 1000 kişiden 7,6'sı epilepsi hastasıdır. Etkili ve maliyeti düşük nöbet önleyici ilaçların varlığına rağmen düşük gelirli ülkelerdeki epilepsi hastalarının yaklaşık % 75'inin tedaviye erişimi yoktur (122). Epilepsi nöbetler dışında hastaların genel yaşam kalitesini etkileyen eşlik eden hastalıklarla da karakterizedir (123). Semptomlar; travmatik olayı tekrar deneyimleme, korkulu davranışlar, müdahaleci düşünceler, ruh hali ve bilişteki değişiklikler ve aşırı tetikte olma olarak karakterize edilmektedir (124). Klinik öncesi çalışmalar epilepsi tedavisi için ilaçların keşfini kolaylaştırmış olmasına rağmen nöbetler epilepsi hastalarının üçte birinde kontrol altına alınamamaktadır ve hastaların yaşam kalitesinde yük oluşturmaktadır. Ek olarak klinik çalışmalar ilaçların yan etkileri konusunda netlik kazandırmamıştır. İlaçların yan etkilerini önlemek ve epilepsiyle bağlantılı komorbiditelerin gelişmesini durdurmak, önlemek, tersine çevirebilmek için farklı terapötik müdahalelere ihtiyaç vardır (125).

Epilepsili hastalarda tedaviye çözüm arayışında pek çok deneysel çalışma mevcuttur. Deneysel hayvan modelinde kullanılan yöntemlerden bir tanesi kimyasal maddeler ile indüksiyon yöntemidir. PTZ kronik epilepside tercih edilen kimyasallardan biridir. PTZ'nin epilepsideki etki mekanizması tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda GABAA ve GABAB üzerinde etkisini göstermiştir. PTZ, GABAA reseptörlerinin aktivasyonunu engelleyerek nöronlara klorür iyon geçişini bloke etmekte ve GABAerjik inhibisyonun ortadan kalkmasını sağlamaktadır. Bu da glutamerjik sinyal aktivitesinin artışı ve hipereksitasyona yol açarak epileptogenezin oluşumuna neden olmaktadır (126). Epilepsi oluşturmak için kullanılan deneysel hayvan modellerinde, PTZ ile oluşturulan hayvan modeli en çok tercih edilenlerden bir tanesidir. Bu model PTZ'nin 48 saat aralıklarla subkonvülsif dozlarının enjekte edildiği ve son enjeksiyonda yükleme dozunun uygulandığı bir modeldir (127),(128). Bu çalışmada epileptik hayvan modeli oluşturmak için PTZ kullanılmıştır.

Arap sakızı, insan tüketimi için güvenilir kabul edilen karmaşık bir polisakkarit ve çözünür bir diyet lifidir (129). Arap sakızı; nöroprotektif, antioksidan, antiinflamatuvar ve sitoprotektif etkilere sahip bir prebiyotiktir (130). Arap sakızı gıda ve ilaç endüstrisinde

yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (131). Bu çalışmada odaklandığımız konu Arap sakızının davranış üzerindeki etkisi, anksiyete sürecine katkısı ve epileptik nöbet sürecini yönetmede önemli olan bu etkilerden sorumlu olabilecek genlere olan etkisidir. Arap sakızı için yapılan testler bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edildiğini ve en yüksek dozda kanserojenik ve genotoksik özellikler göstermediğini ortaya çıkarmıştır. Oral toleransı yüksek olup yan etkileri oldukça düşüktür (132). Arap sakızını tercih etmemizin nedeni kan-beyin bariyerini geçebilme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Hafıza çalışmalarında etkisi kanıtlanmış bir kimyasalın taşıyıcısı olması beyin aktivitelerine etkisini göstermektedir (133).

PTZ ile oluşturulan hayvan modelleri insan epilepsisi ile benzer özellikte semptomları ortaya çıkararak bilişsel, nöropatolojik ve psikosozal olarak davranış değişikliklerine sebep olmaktadır (134). Yapılan çalışmalarda PTZ ile oluşturulan deneysel hayvan modelinde, epileptik hayvanlarda hafıza ve uzaysal öğrenmenin bozulduğu gösterilmiştir (135, 136). Bu çalışmada PTZ ile oluşturulan epileptik hayvanlarda motor fonksiyonlarda kayıplar gözlenmiştir. Aksine bir çalışmada, PTZ'nin gelişme sürecindeki beyinde motor performansta anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı ortaya konmuştur. Ancak uzun süreli bilişsel bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (137).

LABORAS davranış testi, 5XFAD-J Alzheimer fare modelinde motor aktivite ve karanlıkta tekrarlayan davranışları araştırmak için kullanılmıştır. 5XFAD-J Alzheimer modelindeki fareler LABORAS davranış testi sonucunda yüksek lokomotor aktivite göstermiştir (138). Leann ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sıçanlarda orta serebral arter tıkanıklığı oluşturulmuştur. Ardından sıçanların uzun dönemde fonksiyonel kayıplarını araştırmak için sıçanlara LABORAS davranış testi uygulamışlardır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında orta serebral arter tıkanıklığı oluşturulan grupta motor davranışlarda eksiklikler gözlenmiştir (139). Yapılan bir çalışmada idiyopatik parkinson hastalığının hayvan modelinin oluşturulmasında kullanılan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) farelerde akut olarak uygulanmış ve 24 saat LABORAS davranış sistemi ile hayvanların motor aktivitelerine bakılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MPTP uygulanan grupta spontan motor davranışlarda kayıplar gözlenmiştir (140). Bu çalışmada da PTZ ile oluşturulan epileptik hayvan modelinde motor aktivitelerde kayıplar gözlenmiştir. Aksine bir çalışmada kainik asitin (KA) subkonvülsif dozu yetişkin Wistar sıçanlarda uygulanmış ve LABORAS açık alan testi kullanılarak sıçanların motor aktivitelerine bakılmıştır. KA enjeksiyonu yapılan grupta;

lokomotor aktivite artma, hareketsizlikte azalma, yetiştirme tepkilerinde ise artış gözlenmiştir (141). KA enjeksiyonu yapılan sıçanlarda yetiştirme tepilerinde görülen artış bu çalışmada da PTZ grubundaki yetiştirme davranışlarında artış gözlenmesiyle benzer bir sonuçtur.

Bildiğimiz kadarıyla Arap sakızının epileptik nöbetler üzerindeki etkisi beklenenin ötesinde araştırılmamıştır. Badreldin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada adenin ile oluşturulan kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan sıçanlarda Arap sakızı tedavisi, adeninin neden olduğu hareketsizliği önemli derecede engellemiştir ve dikeyde azalan motor aktiviteyi arttırmıştır (142). Binjumah ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada perinatal dönemde Arap sakızı takviyesinin fare yavrularındaki davranış parametreleri üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Perinatal dönemde Arap sakızına maruz kalan gruptaki yavru farelerin süttten kesme döneminde motor refleksinde artış görülmüştür. Ergenlik döneminde korku ve kaygı davranışlarında azalma; motor aktivitelerinde ise artış görülmüştür (143). Tip 2 diyabetli sıçanlarda yapılan bir çalışmada Arap sakızı takviyesinin öğrenme ve hafızaya olan etkisine bakılmıştır. Arap sakızı takviyesi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında öğrenme ve hafıza kaybını önlemiştir. Bu durum hipokampüsteki dental girusta PGC-1a ve ATBP proteinlerin ekspresyonlarında ki artışla ilişkilendirilmiştir (144). Başka bir çalışmada deneysel hayvan modeli kullanılarak bromobenzene maruz bırakılan sıçanlarda; metabolik bozukluk, oksidatif stres, amiloid plak birikimi ve hipokampal alanda integrin etkileşimci 1'in (INI1) aşağı regülasyonu bilişsel bozulma ve hipokampal atrofiye neden olmuştur. Arap sakızı nanoemülsiyonu (GANE) takviyesi bu anormallikleri tersine çevirmede etkili olmuştur ve çalışmada davranış testlerine yer verilmemesi eksiklik olarak kabul edilmiştir (145). Bu çalışmada Arap sakızı tedavisi; lokomotor aktivite, hareketsizlik, yetiştirme ve bakım davranışlarında iyileşme görülmüştür. Sıçan davranışlarında görülen bu iyileşme Arap sakızının epilepsinin neden olduğu davranış değişikliklerine karşı epilepsi tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

EGR1, transkripsiyon faktörü olarak hafıza oluşumunda önemli bir gendir (146). EGR1'in fizyolojik ve patolojik durumlarda sinaptik plastisite ve nöronal aktiviteyi düzenlemedeki rolü, epileptik nöbet sürecinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir (146). EGR1 ifadesinin değişmesinde çeşitli faktörler etkili olabilir. EGR1, NMDA reseptörleri aracılığıyla transkripsiyonu düzenler ve böylece sinaptik plastisite sürecine katılır (147). Reseptörlerin aşırı uyarılmasının neden olduğu eksitotoksiste, EGR1 yoluyla

antagonistlerle bloke edilebilir. Bu nedenle NMDA reseptörlerinin sayısındaki artış, EGR1 ekspresyonunun artmasının bir sonucu olabilir. PTZ ile oluşturulan deneysel hayvan modelindeki sıçanlarda EGR1'in artışı verilerimiz ile tutarlıdır, bu da epileptik sıçan beyinde EGR1'in düzensiz ekspresyonunu göstermektedir. Tedavi sonrasında bu genin beyin dokusunda azalmış olması, EGR1'in beyindeki davranışının Arap sakızı aracılığıyla kontrol edilebileceğini göstermektedir. Böylece EGR1 artışının sinapsın konsantrasyonu üzerindeki uyarıyı azaltarak, hazır nörotransmitter salınımını sağlayan presinaptik terminallerdeki veziküllerin sayısının azalmasına neden olan bir uyarı oluşturulabilir.

Rev-erb α ; sirkadiyen saat, lokomotor aktivite, uyku-uyanıklık, yeme-içme gibi fizyolojik süreçlerde günlük ritmi sağlayan anahtar bir fonksiyona sahiptir (148). Çalışmalar Rev-erb α 'nın düzensiz fonksiyonunun, GABAerjik sistemi bozarak epileptik nöbetleri teşvik ettiğini göstermiştir. Bir çalışmada Rev-erb α 'nın, insan ve fare epilepsisinin beyin dokularında yukarı regüle edildiğini göstermektedir (149). Aksine, Jiong ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TLE hastalarında ve pilokarpin modeli ile oluşturulan epileptik hayvanlarda Rev-erb α 'nın azalmış olduğu ortaya konmuştur (150). Verilerimiz aynı zamanda azalışı da göstermektedir. Rev-erb α epilepside birçok metabolik mekanizma yoluyla etkili olabilir. Aktivite kaybı, hipokampal proinflatuar mikrogial ve astrosit aktivasyonuna neden olur (150). Bir glial hücre kültürü çalışması bu iddiayı desteklemektedir. Agonistler aracılığıyla inhibe edilen Rev-erb α , inflammatuar genlerin ekspresyonunu baskılamaktadır (151). Rev-erb α için nöbet ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma, fare beyinde bu genin yukarı regüle edildiğini göstermiştir. Daha sonra Rev-erb α ablasyonu ile nöbet duyarlılığının azaldığı belirlenmiştir. Rev-erb α için farklı düzenleyici durumlar tanımlanmıştır. Bu çalışmada epileptik grupta aşağı regüle olan gen, artan nöbetler ve olumsuz davranışsal tepkilerle ilişkilendirilmiştir. Tedavi sonrasında nöbetlerdeki azalma ve davranışsal iyileşmeler, Arap sakızının Rev-erb α için iyi bir hedef olabileceğini göstermektedir. Farelerde yapılan çalışmalar Rev-erb α 'nın aşağı regülasyonunun nöbet duyarlılığını azalttığını ve bu aktiviteyi GABA taşıyıcılarını baskılayarak ortaya çıkardığını göstermektedir (152).

Oksidatif stres epilepsi için bir yüküdür. Düşük antioksidan seviyeleri, oksidatif stresin neden olduğu nöbetleri göstermektedir (153). Düşük antioksidan kapasitesi; beyindeki proteinleri, lipitleri ve nükleik asitleri serbest radikal hasarına ve bunun sonucunda nöron ölümüne karşı savunmasız hale getirmektedir. Yüksek antioksidan kapasiteye sahip

fitokimyasallar, bu yapıyı tersine çevirerek ve oksidatif stresi azaltarak veya ortadan kaldırarak DNA ve mitokondriyal hasarı önleyebilme özelliğine sahiptir (154). Böylece nöbet oluşumunu önlemede veya azaltmada rol oynamaktadır. Badreldin ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada potasyum bromat ($KBrO_3$) kullanılarak sıçanlara oksidatif stres indüklenmiş ve sıçanlarda böbrek hasarı oluşturulmuştur. Güçlü antioksidan kapasiteye sahip Arap sakızı takviyesi $KBrO_3$ 'ün neden olduğu negatif parametrelerin iyileşmesinde fayda sağlamıştır (155). Yapılan bir çalışmada oksidatif stres üzerine olumsuz etki oluşturan cıva klorür, sıçanlara tek toz olarak verilmiş ve böbrek toksisitesi indüklenmiştir. Cıva klorür verilmeden önce Arap sakızı ile ön tedavi yapılmış ve Arap sakızı takviyesi oksidatif hasarı azaltmış, artan tiobarbitürik asit reaktif maddesi (TBARS) seviyesini önemli miktarda geri getirmiştir ve glutatyon (GSH) düzeyinin normal değerlere gelmesini sağlamıştır. Bu durum Arap sakızının antioksidan etkisine atfedilmiştir (156). Ahmed ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada aflatoxin B1'in (AF) sıçanlarda oluşturduğu karaciğer hasarına karşı Arap sakızı takviyesinin etkisine bakmışlardır. AF zehirlenmesi sıçanlarda TAS seviyesini düşürmüş, glutatyon peroksidaz (GPx) faaliyetinde azalma, plazma malondidehit (MDA) üretiminde ise artışa neden olmuştur. Arap sakızı tedavisi ise oksidatif hasarı önemli derecede engellemiştir (157). Ahmed ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farelere yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Arap sakızı takviyesi yapılarak Arap sakızının fare yumurtalıklarındaki antioksidan etkisine bakmışlardır. Arap sakızı takviyesinin fare yumurtalıklarındaki antioksidan enzim aktivitelerini arttırdığı gözlemlenmiştir (158). Bu çalışmada epileptik grupta düşük olan TAS düzeylerinin Arap sakızının etkisiyle artması antioksidan niteliğine işaret etmektedir. Epilepside TOS düzeylerinin yüksek olması ve tedaviyle azalması, oksidan kalitesinin düşük olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla literatürle uyumlu olarak Arap sakızı nöbetleri düzeltici etkisini göstermiştir. En önemlisi, Arap sakızı ile epilepside anksiyolitik ve negatif davranış değişikliklerinin iyileşmesi ve bunun gen ifadeleriyle korelasyonu, bu iki genin etkisi altında antioksidan kapasitesi yüksek bir müdahalenin hem nöbetleri hem de davranışları düzenleyebileceğini göstermektedir.

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada fitokimyasal bir madde olan Arap sakızının epilepsideki nöbetleri önlemek ve epilepsiye alternatif bir tedavi yöntemi oluşturabilmek için etkili olabileceği düşünülmüştür.

LABORAS davranış testi değerlendirmeleri sonucunda Arap sakızının epileptik sıçanlarda lokomotor aktivite, hareketsizlik, bakım, yetiştirme ve içme davranışları üzerinde iyileşme sağladığı görülmüştür. Bu sonuçlar Arap sakızı takviyesinin epilepsinin neden olduğu davranış değişikliklerini iyileştirmede etkili olabileceğini göstermektedir ve Arap sakızının epilepsi tedavisinde kullanılabilecek bir fitokimyasal olduğunu düşündürmektedir.

TAS ve TOS değerlendirmeleri sonucunda hipokampal dokudaki TAS ve TOS seviyeleri Arap sakızının antioksidan özelliğini ortaya koymaktadır. Arap sakızının antioksidan özellikleri, epileptik beyindeki nöbet davranışlarını düzenleyebildiğini ve epilepsinin komplikasyonlarını önleyebileceğini göstermektedir.

EGR1 ve Rev-erb α gen ekspresyon analizleri sonucunda Arap sakızı ile tedavi edilen grupta EGR1'in azalmış olduğu, Rev-erb α 'nın ise artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, davranışsal değişimlerden sorumlu ve hücre canlılığı, hücre ölümü gibi mekanizmalarda görevli EGR1 geninin ve uyku mekanizmasında görev alan saat genlerinden Rev-Erb α gen ekspresyonunun Arap sakızı ile düzenlenebileceğini ve epileptik nöbetlerde iyileşme sağlanabileceğini ortaya koymaktadır.

Elde edilen bu sonuçlar ışığında bu çalışmada Arap sakızının antikonvülsan etkisi gösterilmiştir. Arap sakızının tedavi sonrası lokomotor aktivite, immobilizasyon davranışı, yetiştirme ve bakım üzerindeki düzenleyici etkisi de ifade edilmiştir. Epilepside EEG dışındaki davranış değişiklikleri, Arap sakızının nöbetlerin düzenlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Arap sakızı, yüksek antioksidan kapasitesi ve anksiyolitik etkisi ile antikonvülsan ajan olmaya adaydır.

Bu çalışma, epilepsi tedavisinde Arap sakızının uygulandığı literatürdeki ilk örnektir. Arap sakızının epilepsi tedavisindeki etkilerini inceleyebilmek amacıyla daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

1. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *The Lancet*. 2006;367(9516):1087-1100.
2. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191.
3. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy & Behavior*. 2008;12(4):501-539.
4. Kwon O-Y, Park S-P. Depression and anxiety in people with epilepsy. *Journal of clinical neurology*. 2014;10(3):175-188.
5. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA neurology*. 2018;75(3):279-286.
6. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C. Sleep and epilepsy: a focused review of pathophysiology, clinical syndromes, co-morbidities, and therapy. *Neurotherapeutics*. 2021;18:170-180.
7. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep*. 1997;20(12):1105-1110.
8. Malow BA. The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:36-38.
9. Ali BH, Ziada A, Blunden G. Biological effects of gum arabic: a review of some recent research. *Food and chemical Toxicology*. 2009;47(1):1-8.
10. Musa HH, Ahmed AA, Musa TH. Chemistry, biological, and pharmacological properties of gum Arabic. *Bioactive Molecules in Food*; Springer International Publishing AG: Cham, Switzerland. 2018:1-18.
11. Calame W, Weseler AR, Viebke C, Flynn C, Siemensma AD. Gum arabic establishes prebiotic functionality in healthy human volunteers in a dose-dependent manner. *British journal of nutrition*. 2008;100(6):1269-1275.
12. Codipilly CN, Teichberg S, Wapnir RA. Enhancement of absorption by gum arabic in a model of gastrointestinal dysfunction. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25(4):307-312.
13. Samokhina E, Samokhin A. Neuropathological profile of the pentylenetetrazol (PTZ) kindling model. *International Journal of Neuroscience*. 2018;128(11):1086-1096.
14. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019;393(10172):689-701.
15. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472.
16. RS RSF, Acevedo C, Arzimanoglou A. et all. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
17. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
18. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy research*. 2009;85(1):31-45.
19. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy—an unknown quantity. *Epilepsia*. 2014;55(7):963-967.

20. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity—the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(7):958-962.
21. 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
22. Ersoy A, Tanoğlu C, Yaşar H, Gültekin TÖ. Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne Başvuran Epilepsi Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri. *Türk Noroloji Dergisi*. 2018;24(4):298.
23. Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*. 2011;52(6):1033-1044.
24. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research*. 2018;139:73-79.
25. Angeles D. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
26. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
27. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
28. Aktekin B, Agan K, Arman F, Aslan K, Aykutlu E, Baklan B, Baykan B, Bebek N, Bilir E, Bora I. Epilepsi rehberi: Turk noroloji derneği epilepsi calisma grubu. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2012;18(1):26-39.
29. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2018;31:272-281.
30. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(10):a022822.
31. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *The Lancet*. 2015;385(9971):884-898.
32. Engelborghs S, D'hooge R, De Deyn P. Pathophysiology of epilepsy. *Acta neurologica belgica*. 2000;100(4):201-213.
33. Holmes GL. Role of glutamate and GABA in the pathophysiology of epilepsy. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 1995;1(3):208-219.
34. Sperk G, Furtinger S, Schwarzer C, Pirker S. GABA and its receptors in epilepsy. *Recent advances in epilepsy research*. 2004:92-103.
35. Bradford H. Glutamate, GABA and epilepsy. *Progress in neurobiology*. 1995;47(6):477-511.
36. Chapman AG. Glutamate and epilepsy. *The Journal of nutrition*. 2000;130(4):1043S-1045S.
37. Kandratavicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, Bueno-Junior LS, Leite JP. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014:1693-1705.

38. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2011;20(5):359-368.
39. Yin YH, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2013;16(11):1119.
40. Grone BP, Baraban SC. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. *Nature neuroscience*. 2015;18(3):339-343.
41. Löscher W. Dogs as a natural animal model of epilepsy. *Frontiers in veterinary science*. 2022;9:928009.
42. Gawel K, Langlois M, Martins T, van der Ent W, Tiraboschi E, Jacmin M, Crawford AD, Esguerra CV. Seizing the moment: Zebrafish epilepsy models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;116:1-20.
43. Wang Y, Wei P, Yan F, Luo Y, Zhao G. Animal models of epilepsy: a phenotype-oriented review. *Aging and Disease*. 2022;13(1):215.
44. Browning R, Nelson D. Variation in threshold and pattern of electroshock-induced seizures in rats depending on site of stimulation. *Life sciences*. 1985;37(23):2205-2211.
45. Sakkaki S, Gangarossa G, Lerat B, Françon D, Forichon L, Chemin J, Valjent E, Lerner-Natoli M, Lory P. Blockade of T-type calcium channels prevents tonic-clonic seizures in a maximal electroshock seizure model. *Neuropharmacology*. 2016;101:320-329.
46. Krall R, Penry J, White B, Kupferberg H, Swinyard E. Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia*. 1978;19(4):409-428.
47. Ferland RJ. The repeated flurothyl seizure model in mice. *Bio-protocol*. 2017;7(11):e2309-e2309.
48. Ghasemi M, Schachter SC. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. *Epilepsy & Behavior*. 2011;22(4):617-640.
49. Mosini A, Calió M, Foresti M, Valeriano R, Garzon E, Mello L. Modeling of post-traumatic epilepsy and experimental research aimed at its prevention. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2020;54.
50. Keith KA, Huang JH. Animal models of post-traumatic epilepsy. *Diagnostics*. 2019;10(1):4.
51. Garcia-Cairasco N. A critical review on the participation of inferior colliculus in acoustic-motor and acoustic-limbic networks involved in the expression of acute and kindled audiogenic seizures. *Hearing research*. 2002;168(1-2):208-222.
52. Lu X-CM, Browning J, Liao Z, Cao Y, Yang W, Shear DA. Post-traumatic epilepsy and seizure susceptibility in rat models of penetrating and closed-head brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2020;37(2):236-247.
53. Ong W-Y, Ong BK-C, Farooqui AA, Chiueh C-C, Connor JR. Iron and epilepsy. *Metal Ions and Neurodegenerative disorders*. World Scientific, 2003: p.365-398.
54. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(2):128-142.
55. McGuire LS, Bregy A, Sick J, Dietrich WD, Bramlett HM, Sick T. Nonconvulsive seizures as secondary insults in experimental traumatic brain injury. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. 2015.
56. Song H, Cui J, Simonyi A, Johnson CE, Hubler GK, DePalma RG, Gu Z. Linking blast physics to biological outcomes in mild traumatic brain injury: Narrative review and preliminary report of an open-field blast model. *Behavioural brain research*. 2018;340:147-158.

57. Venzi M, Di Giovanni G, Crunelli V. A critical evaluation of the gamma-hydroxybutyrate (GHB) model of absence seizures. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2015;21(2):123-140.
58. Jafarian M, Alipour ME, Karimzadeh F. Experimental models of absence epilepsy. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2020;11(6):715.
59. Reddy DS, Kuruba R. Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(9):18284-18318.
60. Leite JP, Garcia-Cairasco N, Cavalheiro E. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy research*. 2002;50(1-2):93-103.
61. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013;37(10):2887-2899.
62. Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti MdG, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2009;81:345-365.
63. Goffin K, Nissinen J, Van Laere K, Pitkänen A. Cyclicity of spontaneous recurrent seizures in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rat. *Experimental neurology*. 2007;205(2):501-505.
64. Shimada T, Yamagata K. Pentylentetrazole-induced kindling mouse model. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2018(136):e56573.
65. Yuskaitis CJ, Rossitto LA, Groff KJ, Dhamne SC, Zhang B, Lalani LK, Singh AK, Rotenberg A, Sahin M. Factors influencing the acute pentylentetrazole-induced seizure paradigm and a literature review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021;8(7):1388-1397.
66. Davoudi M, Shojaei A, Palizvan MR, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J. Comparison between standard protocol and a novel window protocol for induction of pentylentetrazol kindled seizures in the rat. *Epilepsy research*. 2013;106(1-2):54-63.
67. Yonekawa W, Kupferberg H, Woodbury D. Relationship between pentylentetrazol-induced seizures and brain pentylentetrazol levels in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1980;214(3):589-593.
68. Kumar A, Nidhi S, Manveen B, Sumitra S. A review on chemical induced kindling models of epilepsy. *J Vet Med Res*. 2016;3(3):1-6.
69. Lüttjohann A, Fabene PF, van Luijckelaar G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiology & behavior*. 2009;98(5):579-586.
70. Islam A, Phillips G, Sljivo A, Snowden M, Williams P. A review of recent developments on the regulatory, structural and functional aspects of gum arabic. *Food Hydrocolloids*. 1997;11(4):493-505.
71. Musa HH, Ahmed AA, Musa TH. Chemistry, biological, and pharmacological properties of gum Arabic. *Bioactive molecules in food*. 2018:1-18.
72. Prasad N, Thombare N, Sharma S, Kumar S. Gum arabic—A versatile natural gum: A review on production, processing, properties and applications. *Industrial Crops and Products*. 2022;187:115304.
73. Patel S, Goyal A. Applications of natural polymer gum arabic: a review. *International Journal of Food Properties*. 2015;18(5):986-998.
74. Mothé C, Rao M. Thermal behavior of gum arabic in comparison with cashew gum. *Thermochimica acta*. 2000;357:9-13.
75. De A, Nayak AK, Kundu A, Das B, Samanta A. Gum arabic-based nanomaterials in drug delivery and biomedical applications. *Biopolymer-Based Nanomaterials in Drug Delivery and Biomedical Applications*. 2021:165-182.

76. Dauqan E, Abdullah A. Utilization of gum arabic for industries and human health. *American Journal of Applied Sciences*. 2013;10(10):1270.
77. Montenegro MA, Boiero ML, Valle L, Borsarelli CD. Gum Arabic: more than an edible emulsifier. *Products and applications of biopolymers*. 2012;51:953-978.
78. Smolinske SC. *CRC handbook of food, drug, and cosmetic excipients*. CRC press, 1992.
79. Ashour MA, Fatima W, Imran M, Ghoneim MM, Alshehri S, Shakeel F. A review on the main phytoconstituents, traditional uses, inventions, and patent literature of gum Arabic emphasizing *Acacia seyal*. *Molecules*. 2022;27(4):1171.
80. Verma C, Quraishi M. Gum Arabic as an environmentally sustainable polymeric anticorrosive material: Recent progresses and future opportunities. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;184:118-134.
81. Nawaz M, Shakoor R, Kahraman R, Montemor M. Cerium oxide loaded with Gum Arabic as environmentally friendly anti-corrosion additive for protection of coated steel. *Materials & Design*. 2021;198:109361.
82. Abd-Allah AR, Al-Majed AA, Mostafa AM, Al-Shabanah OA, Din AGE, Nagi MN. Protective effect of arabic gum against cardiotoxicity induced by doxorubicin in mice: a possible mechanism of protection. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2002;16(5):254-259.
83. Gouda E, Babiker F. Gum Arabic protects the rat heart from ischemia/reperfusion injury through anti-inflammatory and antioxidant pathways. *Scientific Reports*. 2022;12(1):17235.
84. Al-Majed AA, Mostafa AM, Al-Rikabi AC, Al-Shabanah OA. Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacological Research*. 2002;46(5):445-451.
85. Ali B. Does gum Arabic have an antioxidant action in rat kidney? *Renal failure*. 2004;26(1):1-3.
86. Khalid SA, Musa AM, Saeed AM, Abugroun EA, Ahmed EOS, Ghalib MB, Elnima EI, Alkarib SY, Abdelsalam TM, Abdelgader A. Manipulating dietary fibre: Gum Arabic making friends of the colon and the kidney. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*. 2014;3(2):71-76.
87. Ali AA, Ali KE, Fadlalla AE, Khalid KE. The effects of gum arabic oral treatment on the metabolic profile of chronic renal failure patients under regular haemodialysis in Central Sudan. *Natural product research*. 2008;22(1):12-21.
88. Elamin S, Alkhawaja MJ, Bukhamsin AY, Idris MA, Abdelrahman MM, Abutaleb NK, Housawi AA. Gum arabic reduces C-reactive protein in chronic kidney disease patients without affecting urea or indoxyl sulfate levels. *International journal of nephrology*. 2017;2017.
89. Nasir O. Renal and extrarenal effects of gum arabic (*Acacia senegal*)-what can be learned from animal experiments? *Kidney and Blood Pressure Research*. 2013;37(4-5):269-279.
90. Ali B, Al-Qarawi A, Haroun E, Mousa H. The effect of treatment with gum Arabic on gentamicin nephrotoxicity in rats: a preliminary study. *Renal failure*. 2003;25(1):15-20.
91. Nasir O, Artunc F, Saeed A, Kambal M, Kalbacher H, Sandulache D, Boini KM, Jahovic N, Lang F. Effects of gum arabic (*Acacia senegal*) on water and electrolyte balance in healthy mice. *Journal of Renal Nutrition*. 2008;18(2):230-238.

92. Jaafar NS. Clinical effects of Arabic gum (Acacia): A mini review. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences* (P-ISSN 1683-3597 E-ISSN 2521-3512). 2019;28(2):9-16.
93. Nasir O, Babiker S, Salim A-M. Protective effect of gum Arabic supplementation for type 2 diabetes mellitus and its complications. *International Journal of Multidisciplinary and Current Research*. 2016;4:288-294.
94. Nasir O, Artunc F, Wang K, Rexhepaj R, Föller M, Ebrahim A, Kempe DS, Biswas R, Bhandaru M, Walter M. Downregulation of mouse intestinal Na⁺-coupled glucose transporter SGLT1 by Gum Arabic (Acacia senegal). *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2010;25(2-3):203-210.
95. Ahmed AA. Health benefits of gum arabic and medical use. *Gum Arabic*. Elsevier, 2018: p.183-210.
96. Ahmed AA, Musa HH, Fedail JS, Sifaldin AZ, Musa TH. Gum arabic suppressed diet-induced obesity by alteration the expression of mRNA levels of genes involved in lipid metabolism in mouse liver. *Bioactive carbohydrates and dietary fibre*. 2016;7(1):15-20.
97. Abdalla ME, Badi RM, Ahmed AA, Saeed AM. Human in vivo study: the effect of gum Arabic on coagulation cascade. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*. 2014;4(6):5-8.
98. Kaddam L, FdleAlmula I, Eisawi OA, Abdelrazig HA, Elnimeiri M, Lang F, Saeed AM. Gum Arabic as fetal hemoglobin inducing agent in sickle cell anemia; in vivo study. *BMC hematology*. 2015;15(1):1-6.
99. Rehman K, Wingertzahn MA, Harper RG, Wapnir RA. Proabsorptive action of gum arabic: regulation of nitric oxide metabolism in the basolateral potassium channel of the small intestine. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(5):529-533.
100. Kawase A, Hirata N, Tokunaga M, Matsuda H, Iwaki M. Gum arabic enhances intestinal calcium absorption in rats. *Journal of health Science*. 2007;53(5):622-624.
101. Babiker M, Abbas T, Mohammed M. Effect of gum arabic on liver function and antioxidant enzymes of sprague-dawley rats. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2017;12(2):29-33.
102. Obaid SS. The medical uses of Gum Acacia-Gum Arabic (GA) in human. *Academic Journal of Research and Scientific Publishing*. 2020;1(10).
103. Nasir O, Wang K, Föller M, Bhandaru M, Sandulache D, Artunc F, Ackermann TF, Ebrahim A, Palmada M, Klingel K. Downregulation of angiogenin transcript levels and inhibition of colonic carcinoma by Gum Arabic (Acacia senegal). *Nutrition and cancer*. 2010;62(6):802-810.
104. Gazi MI. The finding of antiplaque features in Acacia Arabica type of chewing gum. *Journal of clinical periodontology*. 1991;18(1):75-77.
105. Ahmed O, Sibuyi NR, Fadaka AO, Madiehe AM, Maboza E, Olivier A, Meyer M, Geerts G. Antimicrobial effects of gum arabic-silver nanoparticles against oral pathogens. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2022;2022.
106. Rawi MH, Abdullah A, Ismail A, Sarbini SR. Manipulation of gut microbiota using acacia gum polysaccharide. *ACS omega*. 2021;6(28):17782-17797.
107. Phillips AO, Phillips GO. Biofunctional behaviour and health benefits of a specific gum arabic. *Food Hydrocolloids*. 2011;25(2):165-169.
108. Ahmed AA, Musa HH, Fedail JS, Sifaldin AZ, Musa TH. Gum arabic decreased visceral adipose tissue associated with downregulation of 11 β -hydroxysteroid

- dehydrogenase type I in liver and muscle of mice. *Bioactive carbohydrates and dietary fibre*. 2015;6(1):31-36.
109. Ushida K, Hatanaka H, Inoue R, Tsukahara T, Phillips GO. Effect of long term ingestion of gum arabic on the adipose tissues of female mice. *Food Hydrocolloids*. 2011;25(5):1344-1349.
 110. Ballal A, Bobbala D, Qadri SM, Föller M, Kempe D, Nasir O, Saeed A, Lang F. Anti-malarial effect of gum arabic. *Malaria journal*. 2011;10(1):1-7.
 111. Xuan NT, Shumilina E, Nasir O, Bobbala D, Götz F, Lang F. Stimulation of mouse dendritic cells by Gum Arabic. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2006;25(6):641-648.
 112. Pala M, Meral I, Pala Acikgoz N, Gorucu Yilmaz Ş, Taslidere E, Okur SK, Acar S, Akbas F. Pentylene-tetrazole-induced kindling rat model: miR-182 and miR-27b-3p mediated neuroprotective effect of thymoquinone in the hippocampus. *Neurological Research*. 2022;44(8):726-737.
 113. Ali NE, Kaddam LA, Alkarib SY, Kaballo BG, Khalid SA, Higawee A, AbdElhabib A, AlaaAldeen A, Phillips AO, Saeed AM. Gum arabic (*Acacia Senegal*) augmented total antioxidant capacity and reduced C-reactive protein among haemodialysis patients in phase II trial. *International Journal of Nephrology*. 2020;2020.
 114. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1972;32(3):281-294.
 115. Van de Weerd H, Bulthuis R, Bergman A, Schlingmann F, Tolboom J, Van Loo P, Remie R, Baumans V, Van Zutphen L. Validation of a new system for the automatic registration of behaviour in mice and rats. *Behavioural processes*. 2001;53(1-2):11-20.
 116. Borbélyová V, Janišová K, Mysliveček J, Riljak V. Sex-related differences in locomotion and climbing of C57Bl/6NTac mice in a novel environment. *Physiol Res*. 2019;68(Suppl 3):S353-S359.
 117. Glowinski J, Iversen L. Regional studies of catecholamines in the rat brain—III:: Subcellular distribution of endogenous and exogenous catecholamines in various brain regions. *Biochemical pharmacology*. 1966;15(7):977-987.
 118. 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):277-285.
 119. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*. 1999;26(9-10):1231-1237.
 120. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical biochemistry*. 1987;162(1):156-159.
 121. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *methods*. 2001;25(4):402-408.
 122. Organization WH. Epilepsy: a public health imperative. 2019.
 123. Citraro R, Leo A, De Caro C, Nesci V, Gallo Cantafio ME, Amodio N, Mattace Raso G, Lama A, Russo R, Calignano A. Effects of histone deacetylase inhibitors on the development of epilepsy and psychiatric comorbidity in WAG/Rij rats. *Molecular neurobiology*. 2020;57:408-421.
 124. Soncin Ld, Faure S, McGonigal A, Horowitz T, Belquaid S, Bartolomei F, Guedj E. Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography brain

- hypometabolism and posttraumatic stress disorder symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(7):e74-e79.
125. Galanopoulou AS, Buckmaster PS, Staley KJ, Moshé SL, Perucca E, Engel Jr J, Löscher W, Noebels JL, Pitkänen A, Stables J. Identification of new epilepsy treatments: issues in preclinical methodology. *Epilepsia*. 2012;53(3):571-582.
 126. Ngoupaye GT, Adassi MB, Foutsop AF, Yassi FB, Bum EN. Pentylentetrazole kindling-induced epilepsy rat models: Insight on the severity state, a comparative study. *IBRO Neuroscience Reports*. 2022;13:164-176.
 127. Taiwe G, Moto F, Ayissi E, Ngoupaye G, Njapdounke J, Nkantchoua G, Kouemou N, Omam J, Kandeda A, Pale S. Effects of a lyophilized aqueous extract of *Feretia apodanthera* Del.(Rubiaceae) on pentylentetrazole-induced kindling, oxidative stress, and cognitive impairment in mice. *Epilepsy & Behavior*. 2015;43:100-108.
 128. Tawfik KM, Moustafa YM, El-Azab MF. Neuroprotective mechanisms of sildenafil and selenium in PTZ-kindling model: Implications in epilepsy. *European Journal of Pharmacology*. 2018;833:131-144.
 129. Al-Mustafa ZH, Dafallah AA. A study on the toxicology of *Acacia nilotica*. *The American journal of Chinese medicine*. 2000;28(01):123-129.
 130. Nemmar A, Al-Salam S, Beegam S, Yuvaraju P, Ali BH. Gum Arabic ameliorates impaired coagulation and cardiotoxicity induced by water-pipe smoke exposure in mice. *Frontiers in physiology*. 2019;10:53.
 131. Snowden M, Phillips G, Williams P. Functional characteristics of gum arabic. *Food Hydrocolloids*. 1987;1(4):291-300.
 132. Nizinska K, Szydłowska K, Vouros A, Kiryk A, Stepniak A, Vasilaki E, Lukasiuk K. Behavioral characteristics as potential biomarkers of the development and phenotype of epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Scientific Reports*. 2021;11(1):8665.
 133. Additives EPoF, Food NSat, Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, Lambré C. Re-evaluation of acacia gum (E 414) as a food additive. *EFSA journal*. 2017;15(4):e04741.
 134. Mortazavi F, Ericson M, Story D, Hulce VD, Dunbar GL. Spatial learning deficits and emotional impairments in pentylentetrazole-kindled rats. *Epilepsy & behavior*. 2005;7(4):629-638.
 135. Tahmasebi S, Oryan S, Mohajerani HR, Akbari N, Palizvan MR. Probiotics and *Nigella sativa* extract supplementation improved behavioral and electrophysiological effects of PTZ-induced chemical kindling in rats. *Epilepsy & Behavior*. 2020;104:106897.
 136. Szyndler J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Skórzewska A, Maciejak P, Walkowiak J, Turzyńska D, Bidziński A, Plaznik A, Widy-Tyszkiewicz E. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures. *Pharmacological reports*. 2006;58(1):75.
 137. Huang LT, Yang SN, Liou CW, Hung PL, Lai MC, Wang CL, Wang TJ. Pentylentetrazol-induced recurrent seizures in rat pups: time course on spatial learning and long-term effects. *Epilepsia*. 2002;43(6):567-573.
 138. Choi M, Jang H-S, Son T, Kim D, Youn Y-J, Hwang G-B, Choi YP, Jeong YH. Effect sizes of cognitive and locomotive behavior tests in the 5XFAD-J mouse model of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(20):15064.
 139. Quinn LP, Grundy RI, Campbell CA, Collier S, Lawman A, Stean TO, Billinton A, Parsons AA, Upton N, Duxon MS. A novel behavioural registration system

- LABORAS™ and the social interaction paradigm detect long-term functional deficits following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Brain research*. 2005;1031(1):118-124.
140. Quinn LP, Stean TO, Chapman H, Brown M, Vidgeon-Hart M, Upton N, Billinton A, Virley DJ. Further validation of LABORAS™ using various dopaminergic manipulations in mice including MPTP-induced nigro-striatal degeneration. *Journal of neuroscience methods*. 2006;156(1-2):218-227.
 141. Riljak V, Maresova D, Pokorný J, Jandová K. Subconvulsive dose of kainic acid transiently increases the locomotor activity of adult Wistar rats. *Physiological Research*. 2015;64(2):263.
 142. Ali BH, Ziada A, Al Husseni I, Beegam S, Nemmar A. Motor and behavioral changes in rats with adenine-induced chronic renal failure: influence of acacia gum treatment. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(1):107-112.
 143. Binjumah M, Ajarem J, Ahmad M. Effects of the perinatal exposure of Gum Arabic on the development, behavior and biochemical parameters of mice offspring. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018;25(7):1332-1338.
 144. Rajab E, Keogh MB, Laiva AL, Al Hannan F, Fateel M, Abdulwahab F, Al Madhoob F, AlHamer B, Ghazzal SY, Dawaishan A. Gum Arabic supplementation prevents loss of learning and memory through stimulation of mitochondrial function in the hippocampus of type 2 diabetic rats. *Journal of Functional Foods*. 2021;87:104757.
 145. Almohaimeed HM, Waly H, Abou Khalil NS, Hassanein KM, Alkhudhairy BSM, Abd-Allah EA. Gum Arabic nanoformulation rescues neuronal lesions in bromobenzene-challenged rats by its antioxidant, anti-apoptotic and cytoprotective potentials. *Scientific Reports*. 2022;12(1):21213.
 146. Stöber F, Baldauf K, Ziabreva I, Harhausen D, Zille M, Neubert J, Reymann KG, Scheich H, Dirnagl U, Schröder UH. Single-cell resolution mapping of neuronal damage in acute focal cerebral ischemia using thallium autometallography. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014;34(1):144-152.
 147. López-López D, Gómez-Nieto R, Herrero-Turrión M, Garcia-Cairasco N, Sánchez-Benito D, Ludeña M, López D. Overexpression of the immediate-early genes *Egr1*, *Egr2*, and *Egr3* in two strains of rodents susceptible to audiogenic seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2017;71:226-237.
 148. Gangarossa G, Di Benedetto M, O'Sullivan GJ, Dunleavy M, Alcacer C, Bonito-Oliva A, Henshall DC, Waddington JL, Valjent E, Fisone G. Convulsant doses of a dopamine D1 receptor agonist result in Erk-dependent increases in *Zif268* and *Arc/Arg3.1* expression in mouse dentate gyrus. *PloS one*. 2011;6(5):e19415.
 149. Duez H, Staels B. Rev-erb- α : an integrator of circadian rhythms and metabolism. *Journal of applied physiology*. 2009;107(6):1972-1980.
 150. Yue J, He J, Wei Y, Shen K, Wu K, Yang X, Liu S, Zhang C, Yang H. Decreased expression of Rev-Erb α in the epileptic foci of temporal lobe epilepsy and activation of Rev-Erb α have anti-inflammatory and neuroprotective effects in the pilocarpine model. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(1):1-15.
 151. Griffin P, Dimitry JM, Sheehan PW, Lananna BV, Guo C, Robinette ML, Hayes ME, Cedeño MR, Nadarajah CJ, Ezerskiy LA. Circadian clock protein Rev-erb α regulates neuroinflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(11):5102-5107.
 152. Guo D-k, Zhu Y, Sun H-y, Xu X-y, Zhang S, Hao Z-b, Wang G-h, Mu C-c, Ren H-g. Pharmacological activation of REV-ERB α represses LPS-induced microglial

- activation through the NF- κ B pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2019;40(1):26-34.
153. Zhang T, Yu F, Xu H, Chen M, Chen X, Guo L, Zhou C, Xu Y, Wang F, Yu J. Dysregulation of REV-ERB α impairs GABAergic function and promotes epileptic seizures in preclinical models. *Nature communications*. 2021;12(1):1216.
 154. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014;17(4):398.
 155. Ali BH, Al Za'abi M, Karaca T, Al Suleimani Y, Al Balushi KA, Manoj P, Ashique M, Nemmar A. Potassium bromate-induced kidney damage in rats and the effect of gum acacia thereon. *American journal of translational research*. 2018;10(1):126.
 156. Gado AM, Aldahmash BA. Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug design, development and therapy*. 2013:1245-1252.
 157. Ahmed N, El-Rayes SM, Khalil WF, Abdeen A, Abdelkader A, Youssef M, Maher ZM, Ibrahim AN, Abdelrahman SM, Ibrahim SF. Arabic gum could alleviate the aflatoxin B1-provoked hepatic injury in rat: The involvement of oxidative stress, inflammatory, and apoptotic pathways. *Toxins*. 2022;14(9):605.
 158. Ahmed AA, Fedail JS, Musa HH, Musa TH, Sifaldin AZ. Gum Arabic supplementation improved antioxidant status and alters expression of oxidative stress gene in ovary of mice fed high fat diet. *Middle East Fertility Society Journal*. 2016;21(2):101-108.

ÖZGEÇMİŞ**FUNDA YAKMAZ****KİŞİSEL**

Ehliyet: B
İngilizce : B1

DENEYİM

25.2019_devam **Fizyoterapist**
 Abdülkadir Yüksel Devlet Hastanesi
Gaziantep/Şahinbey

2018-2019 (1 yıl) **Fizyoterapist**
 Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi
Hatay/İskenderun

2017-2016 (6 ay) **Stajyer Fizyoterapist**
 Ankara Fizik Tedavi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ankara/Sıhhiye

EĞİTİM

2013-2017 **Sağlık Bilimleri Fakültesi – Fizik Tedavi Bölümü**
 Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi
 Kıbrıs

2008-2012 **Fen Bilimleri**
 Demirçelik Anadolu Lisesi
 Hatay, Türkiye



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI



TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	TOPLANTI YERİ
13.10.2022	8	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı (Türkçe ve İngilizce)	Sıçanlarda pentilentetrazol ile indüklenen deneysel epilepsi modelinde arap zambının davranış, uyku ve gen ekspresyonları üzerine etkisi The effect of gum arabic on behavior, sleep and gene expressions in an experimental model of pentylenetetrazole-induced epilepsy in rats
	Başvuru Tarihi	05.10.2022
	Protokol no	283
	Kullanılacak deney hayvanı (tür/ırk/cinsiyet/sayı)	Sıçan / Wistar Albino / Erkek / 30

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/52
	☒ Kabul ☐ Red Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT'un yürütücüsü olduğu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, başvurunun Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesince "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

Yürütücü	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Araştırmacılar	Doç. Dr. Şenay GÖRÜCÜ YILMAZ, Yüksek Lisans Öğrencisi Funda YAKMAZ

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	İlişki	Katılım	İmza
Prof. Dr. Piraye KERVANCIOĞLU (Başkan)	GAÜN Tıp Fakültesi Anatomi AD.	H	E	
Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN (Başkan Yardımcısı)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	H	
Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Sibel OĞUZKAN BALCI (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Emine Elçin EMRE (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	H	E	
Prof. Dr. Can DEMİREL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	H	E	
Doç. Dr. Haluk ŞEN (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Üroloji AD.	H	E	
Doç. Dr. Merve GÖYMEN (Üye)	GAÜN Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.	H	E	
Dr. Öğr. Üyesi A. Sarper BOZKURT (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	E	H	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Gülbın KAVAK (Üye)	GAÜN Tıp F. Radyasyon Onkolojisi AD.	H	E	
Veteriner Hekim Filiz BİÇİCİ (Üye)	GAÜN Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GAÜNDAM)	H	E	
Veteriner Hekim M. Celal ÖZSÖYLER (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	H	
Avukat Orhan BEYAZ (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	E	

E: Evet, H: Hayır