



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PENTİLENTETRAZOL İLE UYARILAN EPİLEPSİDE U
VİTAMİNİNİN LENS DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Sinem BAYRAM

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ**

Kimya Anabilim Dalı

Biyokimya Programı

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 18.06.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı,
Biyokimya Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

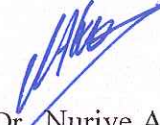
TEZ JÜRİSİ



Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi
Kimya Bölümü
Biyokimya Anabilim Dalı



Prof. Dr. Özlem SAÇAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi
Kimya Bölümü
Biyokimya Anabilim Dalı



Prof. Dr. Nuriye AKEV
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 31000 numaralı projesi ile desteklenmiştir..

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim, araştırmalarım, deneysel çalışmalarım boyunca bilgi ve birikimi ile her zaman yanımda olan, beni yönlendiren, her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen ve benim bu süreçte kendimi geliştirmeme destek olan danışman hocam Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ'a en içten duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her zaman ve her konuda bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın hocam Prof. Dr. Özlem SAÇAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Doç.Dr. Sevim TUNALI'ya teşekkür ederim. Ayrıca deneysel çalışmalarım esnasında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Dr.Öğretim Üyesi İsmet Burcu TÜRKYILMAZ'a, Dr.Öğretim Üyesi Bertan Boran BAYRAK'a, Ar. Gör. Onur ERTİK'e ve Ar. Gör. Eda DAĞSUYU'na teşekkür ederim.

Bugünlere gelmem için çabalayan, attığım her adımda ve kararda yanımda olan babam Orhan YALÇIN'a, annem Cemile YALÇIN'a ve yüksek lisans eğitimi almam ve eğitimimi ileriye taşımam konusunda beni her zaman teşvik eden, bana sonsuz destek olan, her daim yanımda olduğunu ve olacağını bildiğim eşim Muhammet BAYRAM'a en içten duygularıyla sonsuz teşekkür ederim.

Haziran 2019

Sinem BAYRAM

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	ix
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1. LENS	3
2.1.1. Lensin Yapısı.....	3
2.1.1.1. <i>Lens Kapsülü</i>	4
2.1.1.2. <i>Lens Epiteli</i>	4
2.1.1.3. <i>Lens Fibrilleri</i>	5
2.1.2. Lensin Biyokimyası	6
2.1.2.1. <i>Lens Protein Metabolizması</i>	6
2.1.2.2. <i>Lens Karbohidrat Metabolizması</i>	6
2.1.2.3. <i>Lens Lipitleri</i>	7
2.1.2.4. <i>Lensin Su ve Elektrolit Dengesi</i>	8
2.1.2.5. <i>Lenste Oksidatif Hasar ve Koruyucu Mekanizmalar</i>	9
2.2. EPİLEPSİ	10
2.2.1. Epilepsinin Tanımı	10
2.2.2. Epilepsinin Etiyolojisi	11
2.2.3. Epilepsinin Tarihçesi	12
2.2.4. Epilepsinin Epidemiyolojisi	13
2.2.5. Epilepsinin Sınıflandırılması	16
2.2.6. Epilepsinin Tedavisi	17
2.2.7. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Antiepileptik (AEİ) İlaçlar	17
2.3. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ	19
2.3.1. Pentilentetrazol (PTZ) Modeli.....	22

2.4. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR	23
2.4.1. Serbest Radikaller.....	23
2.4.2. Oksijen Radikallerinin Etkileri.....	25
2.4.3. Antioksidanlar	25
2.4.4. Antioksidanların Sınıflandırılması	26
2.4.4.1. Endojen Antioksidanlar	26
2.4.4.2. Eksojen Antioksidanlar.....	28
2.5. U VİTAMİNİ	28
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	31
3.1. DENEYDE KULLANILAN CİHAZLAR.....	31
3.2. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	32
3.3. DENEY HAYVANLARI.....	33
3.4. EPİLEPSİ OLUŞTURULMASI	34
3.5. LENS DOKUSU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI.....	34
3.6. LENS HOMOJENİZATININ HAZIRLANMASI.....	35
3.7. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON MİKTAR TAYİNİ	35
3.8. LENS DOKUSUNDA KATALAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ	37
3.9. LENS DOKUSUNDA SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ	38
3.10. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ	40
3.11. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON REDÜKTAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ	43
3.12. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON-S-TRANSFERAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ	44
3.13. LENS DOKUSUNDA ALDOZ REDÜKTAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ	46
3.14. LENS DOKUSUNDA SORBİTOL DEHİDROJENAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ.....	48
3.15. LENS DOKUSUNDA İLERİ OKSİDE PROTEİN ÜRÜNLERİ TAYİNİ.....	50
3.16. LENS DOKUSUNDA PROTEİN MİKTAR TAYİNİ	51
3.17. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN İSTATİKSEL YÖNTEMLER	54
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	61
KAYNAKLAR.....	66
ÖZGEÇMİŞ	80

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Lensin yapısı	5
Şekil 2.2: Epilepside birçok ülke arasında prevalans, insidans ve tedavi açığı farklılıkları	15
Şekil 2.3: U vitamininin kimyasal yapısı	28



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Epilepsinin ILAE'ye göre sınıflandırılması	16
Tablo 2.2: Antiepileptik İlaçlar ve Etkili Oldukları Nöbet Tipleri	19
Tablo 2.3: Deneysel Epilepsi Modelleri	21
Tablo 4.1: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait GSH değerleri ve CAT aktiviteleri	55
Tablo 4.2: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait SOD ve GPx aktivite değerleri	56
Tablo 4.3: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait GR ve GST aktivite değerleri	57
Tablo 4.4: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait AR ve SDH aktivite değerleri	59
Tablo 4.5: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait AOPP değerleri	60

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
g	: Gram
kg	: Kilogram
mL	: Mililitre
μL	: Mikrolitre
mg	: Miligram
mM	: Milimolar
M	: Molar
nm	: Nanometre

Kısaltmalar	Açıklama
A	: Absans Nöbet
M	: Myoklonik Nöbet
I	: İnsidans
P	: Prevalans
AEİ	: Antiepileptik İlaç
AOPP	: İleri Okside Protein Ürünleri
AR	: Aldoz Redüktaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
CAT	: Katalaz
CDNB	: 1-Kloro-2,4-Dinitrobenzen
DETAE	: Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DTNB	: 2,4-Dinitro Fenil Hidrazin

EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EEG	: Elektroensefalografi
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotit
FBN	: Fokal Başlangıçlı Nöbet
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GABA_A	: Gama Amino Bütirik Asit A Reseptörü
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
GSSG	: Yükseltgenmiş Glutasyon
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
ILAE	: Ulusal Epilepsi ile Mücadele Derneği
I.p.	: İntraperitoneal
I.v.	: İntravenöz
LEV	: Levetirasetam
LMIC	: Düşük ve Orta Gelirli Ülkeler
LPO	: Lipit Peroksidaz
LOOH	: Lipit Peroksit
MDA	: Malondialdehit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
M.Ö	: Milattan Önce
NAD⁺	: Yükseltgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP⁺	: Yükseltgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NA⁺/K⁺-ATP_{AZ}	: Sodyum Potasyum ATP _{az}
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
PJN	: Primer Jeneralize Nöbet
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
PTZ	: Pentilentetrazol
RNA	: Ribonükleik Asit
S.c.	: Subkutan
SDH	: Sorbitol Dehidrojenaz

SMM	: S- Metil Metiyonin Sülfonyum Klorür
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
TG	: Tedavi Açığı
UV	: Ultraviyole
VPA	: Valproik Asit



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PENTİLENTETRAZOL İLE UYARILAN EPİLEPSİDE U VİTAMİNİNİN LENS DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ

Sinem BAYRAM

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ

Epilepsi, beynin spesifik bölgelerindeki nöronların kaybı sonucu ortaya çıkan, tekrarlayan ve tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetlerle karakterize olan nörolojik bir hastalıktır.

U vitamini (S-metil metiyonin sülfonyum klorür) yapısında kükürt bulunan, başta lahana olmak üzere birçok besinde yer alan, deneysel çalışmalar sonucu antioksidan, antiinflamatuvar, antiülser gibi çeşitli etkileri olduğu kanıtlanmış, vitamin sınıfında olmamasına karşın vitamin olarak adlandırılan bir maddedir.

Çalışmamızda sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulmuş epilepsi modelinde U vitamini lens dokusu üzerindeki koruyucu etkileri araştırıldı. Bu sebeple çalışmamızda 28 adet Sprague Dawley türü erkek sıçanlar kullanıldı ve bu sıçanlar rastgele seçilerek dört gruba ayrıldı. I. grup (kontrol grubu) sıçanlara intraperitoneal olarak 7 gün süre ile % 0.9 NaCl verildi. II. grup (U vitamini grubu) sıçanlara U vitamini 7 gün süre ile günde 50 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak verildi. III. grup (PTZ grubu) sıçanlara tek doz (60 mg/kg) PTZ verilerek epilepsi oluşturuldu. IV. grup (PTZ ve U vitamini grubu) sıçanlara önce 7 gün süre ile U vitamini, günde 50 mg/kg olacak şekilde, intraperitoneal olarak verildi. 7.günde U vitamini verilmesinden 1 saat sonra, intraperitoneal olarak tek doz (60mg/kg) PTZ verildi. PTZ verilmesinden 3 saat sonra ise sıçanlara 90 mg/kg ketamin verilerek bayıltma işlemi yapıldı.

Çalışmamızda PTZ verilmesiyle lens dokusunda glutatyon değerinde azalma olduğu görüldü. PTZ grubuna U vitamini verilmesiyle lens dokusundaki GSH değerinin arttığı gözlemlendi. Lens dokusunda PTZ verilmesiyle CAT, SOD, GPx, GR, GST, AR, SDH aktivitelerinde ve AOPP değerinde artış olduğu saptandı. U vitamini verilmesiyle bu değerler tersine çevrildi.

Elde edilen sonuçlara göre PTZ verilmesiyle lenste oluşan hasarın U vitamini verilmesi ile önlendiği ileri sürülebilir.

Haziran 2019, 95 sayfa.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, Pentilentetrazol, U vitamini, Lens



SUMMARY

M.Sc. THESIS

EFFECTS OF VITAMIN U ON LENS TISSUE IN PENTYLENETETRAZOLE INDUCED EPILEPSY

Sinem BAYRAM

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ

Epilepsy is a neurological disorder characterized by recurrent and non-triggered seizures caused by the loss of neurons in specific regions of the brain. Vitamin U (S-methyl methionine sulfonium chloride) is structurally sulfur containing compound. Although it's not in the class of vitamins, it is called a vitamin and found especially in cabbage and many other foods. Experimental studies have shown that it has various effects such as antioxidant, antiinflammatory and antiulcer effects.

In our study, the protective effect of vitamin U on lens tissue was investigated in the pentilentetrazol-induced epilepsy model in rats. For this reason, 28 Sprague Dawley rats were used, the rats were randomly selected and divided into four groups. Group I (control group) rats were given intraperitoneally 0.9% NaCl for 7 days. Group II (vitamin U group) were given vitamin U 50 mg / kg for 7 days intraperitoneally. Group III (PTZ group) rats were given a single dose (60 mg / kg) PTZ to produce epilepsy. Group IV (PTZ and U vitamin group) were given 50 mg / kg daily intraperitoneally for 7 days. Then, a single dose (60 mg / kg) of PTZ was given intraperitoneally 1 hour after the 7th day vitamin U administration. Three hours after the administration of PTZ, 90 mg / kg ketamine was administered to the rats to give a stun.

In our study, a decrease in glutathione was observed in the lens tissue by the administration of PTZ. It was observed that the GSH value in the lens tissue increased with the administration of the vitamin to the group. The administration of PTZ caused an increased CAT, SOD, GPx, GR, GST, AR, SDH and AOPP activities in lens tissue. These values were reversed with administration of vitamin U.

According to the results obtained, it can be suggested that the damage caused to the lens by the administration of PTZ is prevented by the administration of vitamin U.

June 2019, 95 pages.

Keywords: Epilepsy, Pentylenetetrazole, Vitamin U, Lens



1. GİRİŞ

Epilepsi ilk tanımı eski yunancada epi “kavramak” ve lipis “tutup sarsmak” anlamına gelen kelimelerin birleşimi ile oluşmuştur (Swaiman ve diğ., 2005). Epilepsi, kortikal nöronlarda oluşan anormal ve fazla miktarda elektriksel deşarj sonucu ani, tekrarlayıcı ve tanımlanabilen bir olay sonucu tetiklenen epileptik nöbetlerle karakterize bir hastalıktır (Akdağ ve diğ., 2016).

Epilepsi devamlı ve nedensiz nöbetlerin meydana getirdiği nörolojik bir bozukluk olarak bilinir ve epilepsinin beyin disfonksiyonu ile ilgili birçok sebebi olduğu bilinmektedir (Sharvon ve diğ., 2011). Bununla birlikte iyon kanallarının disfonksiyonu, başta gama amino bütirik asit (GABA) ve glutamat olmak üzere nörotransmitter sistemindeki bozukluklar fizyopatojenez incelemelerinde görülmüştür. Aynı zamanda epilepsinin, bilişsel, psikolojik, biyolojik ve sosyal sebepleri olduğu da bilinmektedir (Seino, 2006).

Epilepsi meydana gelme durumunun en yüksek olduğu dönemler bebeklik ve 60 yaş üstü dönemdir. Aynı zamanda en sık olarak çocukluk ve buluş çağında görülmekle birlikte yetişkinlerde beyin damar hastalıklarından sonra en sık görülen ikinci hastalık olarak bilinir (Öge ve Baykan, 2011).

Epilepsinin elektrofizyolojisini ve diğere özelliklerini araştırmak, hastalığa karşı daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek amacıyla çok çeşitli deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Birden fazla deneysel epilepsi modelinin olmasında, modeli oluşturan nöbetlerin çeşitli olması ve modellerin her birinin klinik epilepsiden farklı olması etkili olmuştur (Marangoz, 1997). Deneysel hayvanlarında epilepsi modeli oluşturmak için en sık kullanılan deneysel epilepsi modeli, kimyasal konvulsan bir ajan olan pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epilepsidir. PTZ, gama amino bütirik asit (GABA) reseptörü ve GABA_A antagonisti olarak santral sinir sisteminde GABA aracılı nörotransmisyonun azaltılmasında görevlidir (Velisek ve diğ., 1990). PTZ, GABA_A reseptörüne bağlanarak GABA ile aktivasyon sonucu açılan klor (Cl⁻) kanallarının inhibisyonunu sağlar (Erol ve diğ., 1995).

N-Metil D-aspartat (NMDA) reseptör aracılığı ile glutamatın, postsinaptik ve presinaptik, eksitotoksik hareketlerinin epilepsi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Badawy ve diğ., 2009). NMDA reseptörleri sodyum ve kalsiyum kanallarını aktive ederek bu iyonların nöron

içine geçişini sağlar ve uzun süreli yavaş etki eden postsinaptik uyarılmaya sebep olur. Bu da epileptik sinyallerin ortaya çıkmasına neden olur (Uysal, 2008). Ayrıca dopamin ve noradrenalin hiperaktivitesinin, serotonin hiperaktivitesinin ve GABA_A üzerinden GABA hipoaktivitesinin de epilepsi oluşumunda rolü vardır.

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaç tedavisi veya cerrahi tedavi yöntemleri hastaların yaklaşık %65-70'inde nöbetlerin kontrol altına alınabildiğini göstermektedir. Tedavi için kullanılacak antiepileptik ilaçlar hastanın yaşına, fiziksel durumuna ve nöbet tipine göre seçilmelidir (Asconape, 2010).

Diğer bir adıyla S-metil metiyonin sülfonyum klorür (SMM) olarak isimlendirilen U vitamini, Latince *ulcus* kelimesinden ileri gelen ve vitamin sınıfında bulunmamasına rağmen vitamin olarak adlandırılan kükürtlü bir bileşiktir. Lahana türleri başta olmak üzere birçok yiyecek ve bitkide bulunmaktadır (Roche-Vitec, 1990; Racz ve diğ., 2008). U vitamininin antiülser, anti-inflamatuar, antidepresan, sitoprotektif, antihiperlipidemik ve yara iyileştirici aktiviteleri olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Kim ve diğ., 2010; Kruchinina ve diğ., 2018).

Bu çalışmada U vitamininin PTZ ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde lens dokusu üzerine etkileri incelenmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. LENS

2.1.1. Lensin Yapısı

Mercimek büyüklüğündeki insan lensi korneadan sonra gözün en kırıcı ortamıdır. Bikonveks şekilli olup, elastik ve bağ dokusundan yapılmıştır. İnsan vücudunda gelişimini devam ettiren tek yapıdır. Lens damarsız olup sinir uyarısı yoktur (Özçetin, 2003). Temel işlevi saydamlığı ve ışığın odaklanmasını sağlamaktır. Bu işlev, büyük ölçüde çekirdeğin içinde organellerden yoksun olan ön epitel hücreleri, kavisli lif hücreleri ve moleküler seviyede yoğun bir şekilde paketlenmiş lens kristalinlerini içeren, lensin mikro mimarisinin bir araya getirilmesiyle gerçekleştirilir. Lensin diğer biyolojik aktiviteleri, öncelikle bu iki tamamlayıcı sistemi, özellikle UV ışığı ve oksidatif stres ile ilgili olarak yaş ve dış faktörlere bağlı bozulma ve hasara karşı koruma işlevidir (Fielding Hejtmancik ve diğ., 2015).

Lens cisimlerin görüntüsünün sarı noktaya düşmesi için gerekli uyum işlevini yapar. Lensin ön ve arka yüzlerindeki en tepe noktalara ön kutup ve arka kutup denir. Çapı 8.8 ile 9.2 mm arasında olan ön ve arka yüzünün birleştiği yere ekvator denir (Özçetin, 2003).

Doğumda yaklaşık 65 mg ağırlığındaki insan merceği 10 yaşına kadar ağırlığa bağlı olarak artar ve yaklaşık 160 mg olur, lensin bu büyümesi 90 yaşına kadar yaklaşık 250 mg olacak şekilde tamamlanmaktadır. 0-10 yaş aralığındaki büyüme oranı ile kıyaslandığında insan ömrünün geri kalan kısmında lens büyümesi daha yavaş olarak gerçekleşmektedir. Lensin toplam kütlelerinin %60 kadarı, diğer herhangi bir dokudan çok daha yüksek proteinlerden oluşabilir (Fielding Hejtmancik ve Shiels, 2015).

Lensin ana yapı elemanları olan fibrillerin hekzagonal yapıları ve hücreler arasındaki boşluğun çok az olması, lensin şeffaf olmasının esas sebeplerindendir (Özçetin, 2003). Temel işlevi ışığı retinaya iletmek ve odaklamaktır (Fielding Hejtmancik ve diğ., 2015). Lensten geçen ışık görünen spektrumu tüm renklerine ayırır. Retinada (570-595 nm) sarı, retina önünde (440-500 nm) mavi, retina arkasında (620-770 nm) kırmızı ışık odaklanır. Genç lensten görünen ışığın %90'ı retinaya geçer. Yaşla lenste meydana gelen değişiklikler sonucu bu oranda azalma görülür. 10 yaşındaki bir insan lensi %75 oranında geçirgenlik sağlarken bu oran 25 yaşında %20'ye düşer (Özçetin, 2003).

2.1.1.1. Lens Kapsülü

Lensin yapısal elemanları olan epitel hücreleri ve fibrilleri saran ve koruyan, dıştaki elastik, şeffaf, bazal bir zarıdır (Özçetin, 2003) (Şekil 2.1). İnsan vücudundaki diğer bazal membranlardan farkı, sürekli olarak kalınlaşmasıdır. Bu özelliğiyle insan vücudunun en kalın bazal membranıdır (Tamçelik ve diğ., 2004). Lens, öne bakan yüzünde bazal kutuplarının bulunduğu epitel hücreler, arkaya bakan yüzünde bazal kutuplarının bulunduğu lif hücreler ile çevrili kollajen bir kapsülden oluşur. Kapsül difüzyona bariyer görevi görür ve lensin şekillendirilmesine katkıda bulunur (Fielding Hejtmancik ve diğ., 2015), lensi enfeksiyöz bakteri ve virüslere karşı korur, epitel hücreleri ve fibril hücreleri için bağlantı noktaları içerir. Bu bağlantı noktaları lens hücrelerinin yaşaması, farklılaşması ve migrasyonu için gereklidirler. Lens kapsülü ayrıca salgılanmış olan büyüme faktörleri için rezervuar görevi görür ve bu büyüme faktörlerinin serbest bırakılması ve aktivasyonu hücrelerin farklılaşmasını uyarır (Danysh ve Melinda, 2009). Lens kapsülünün dış kısmı aselüler elastik zar ile sarılmıştır. Bu zar lens şeklinin korunmasını sağlar ve küçük moleküllerin geçişine izin verir. (Snell ve Lemp, 1989). Aynı zamanda ufak moleküllerin ve 70 kDa büyüklüğüne kadar olan proteinlerin geçirgenliğini sağlar (Özçetin, 2003).

Lens kapsülü uç uca eklenmiş lamellerden oluşur. Lamellerin içinde laminin, heparin sülfat, proteoglikan ve entaktin gibi ana yapı proteinleri ile az miktarda fibronektin bulunur (Olivero ve Furcht, 1996). Lens kapsülünde sadece ekvatoryal alanda bulunan fibrilin olduğu da gösterilmiştir. Fibrilin, ekvatoryal alanda kapsülün stabilitesi için gereklidir (Danysh ve diğ., 2009).

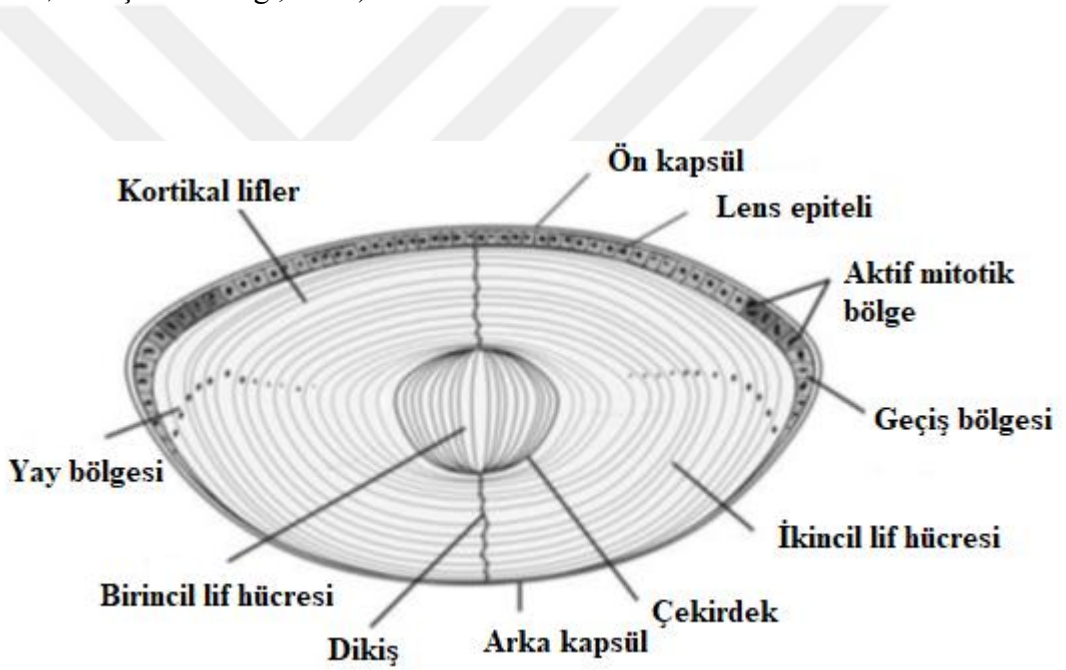
2.1.1.2. Lens Epiteli

Lens epitelleri ön kapsül altında tek sıra dizilmiş hegzagonal hücreler tabakasıdır (Şekil 2.1). Hücreler 10x15 mikron ölçütlerinde kübiktir. İki farklı tipte epitel hücre vardır. Merkezde olan hücreler sabit olmalarına karşın, ekvatorunda bulunanlar hayat boyunca epitel hücre üretirler (Özçetin, 2003). Epitel, ATP sentezleyerek DNA, RNA, protein, lipit sentezi ve lensin ihtiyacını karşılamak için gerekli enerjiyi üretir. Küçük moleküllü metabolitlerin ve iyonların giriş çıkışı desmozomlar ile sağlanır (O'Dwyer, 2008-2009). Epitel hücreleri organelleri bakımından zengindir ve büyük miktarda hücresel iskelet proteinleri içerir. Ayrıca hücre yapılarının dengelenmesine yardımcı olmak için spektrin, α -aktinin, aktin,

miyosin ve vimentin içerirler. Hem lens epiteli hem de özellikle lif hücreleri, büyük miktarda kristalin proteinleri içerir (Fielding Hejtmancik ve diğ., 2015).

2.1.1.3. Lens Fibrilleri

Lensin ana yapı elemanlarıdır. Ekvator çevresinde bulunan ve mitotik özelliğe sahip lens epitel hücreleridir (Şekil 2.1). Bu hücreler 80 yaşına kadar 2000 milyon lens fibrili üretir. Hücreler bölünerek uzar ve 180 derece U şeklinde dönerler. Nukleusları ekvatora yakın olduğu için uzanan kısımda organellerinin olmaması nedeniyle lens şeffaflığını sağlarlar. Lifler önde düz arkada ters olmak üzere Y harfi şeklinde bağlanır (Bengisu, 1990; Uğuz, 1993; Tamçelik ve diğ., 2004).



Şekil 2.1: Lensin yapısı

2.1.2. Lensin Biyokimyası

2.1.2.1. Lens Protein Metabolizması

Normal lensin %65'i su ve %35'i proteinlerden oluşmuştur. Proteinler sitoplazmik (suda çözünen) ve hücre iskeleti ve plazma membranında (suda çözünmeyen) bulunanlar olmak üzere sınıflandırılmıştır (Özçetin, 2003). Suda çözünen proteinler alfa kristalin, suda çözünmeyen proteinler ise albüminoidlerdir (Snell ve Lemp, 1989; Karel ve Aslan, 2010). Bu proteinler lense özel olup, diğer dokular için antijeniktir. Yaşlı polipeptitlerde bozulma, çözünmede artma, sülfhidril gruplarında azalmanın sonucunda, lens dokusunun şeffaflığında bozulma meydana gelir. Lens şeffaflığı hem hücresel hem de moleküler seviyede lenste oluşan oksidatif harabiyete karşı vitamin E gibi lens membranlarında bulunan maddeler tarafından korunur. Azalan glutatyon sentez edilerek yüksek oranda tutulur. Bu da lens proteinlerinden tiol ve askorbatları düşük seviyede tutar (Özçetin, 2003).

Kristalinler, lensteki en yaygın proteinlerdir. α , β ve γ -kristalin'den oluşan kristalin, memeli merceğinin suda çözünür proteinlerinin % 90'ını oluştururlar. Bunlar oldukça organize ve merceğin saydamlığına izin veren bir kırılma indisi sağlarlar (Fielding Hejtmancik ve diğ., 2015). En büyük molekül yapısına sahip olan, doğumdan önce oluşup hayat boyu bulunan ve embriyonik lens proteini olarak bilinen α - kristalin, albüminoidler ile yakından ilişkilidir. Gençlerde en yüksek α - kristalin miktarı kortekste bulunurken, en yüksek albüminoid miktarı nükleusta bulunur. α -kristalin yaşla azalırken albüminoid miktarı yaşla artar. Bu da agregat oluşumuna sebep olarak lens opasitesi meydana getirir ve ışığın daha çok saçılmasına neden olur (O'Dwyer, 2008-2009; Karel ve Aslan, 2010). Merceğin diğer proteinleri ve metabolik aktiviteleri temel olarak kristalleri zaman içinde hasardan korumak ve mercek hücrelerinin homeostazını koruma görevindedir (Fielding Hejtmancik ve diğ., 2015). Lens proteinlerinin yıkımından sorumlu enzimler ise proteaz ve aminopeptidazlardır (Cotlier, 1987; Uğuz, 1993)

2.1.2.2. Lens Karbohidrat Metabolizması

Lenste enerji üretimini sağlamak için kullanılan metabolik yol glukoz metabolizması yoludur. Glukozun lens içine alınması basit ve kolaylaştırılmış difüzyon yolu ile olur. Alınan glukozun büyük bir kısmı heksokinaz enzimi ile glukoz-6-fosfata dönüşür. Yaşlandıkça

heksokinaz enzimi azaldığından enerji üretimi de azalır. Bunun sonucunda elektrolit metabolizmasının kontrolü de zorlaşır. Glukoz-6-fosfat iki ayrı metabolik yolda kullanılır.

Anaerobik Glikoliz Yolu: Glukozun büyük bir kısmı bu yolla girer. Bu yolda oluşan son ürün laktat'tır. Glukoz molekülünün her birinden 2 ATP üretilir. Bu şekilde lensteki enerji ihtiyacının %70'i anaerobik glikoliz yolu ile elde edilir. Lenste düşük oksijen basıncı olduğundan dolayı glukozun sadece %3'ü sitrik asit siklusuna girer. Buna rağmen sitrik asit siklusu lensin enerji ihtiyacının %25'ini karşılar.

Heksoz Monofosfat Yolu (Pentoz Monofosfat Yolu): Bu yola glukozun %5'i girer ve daha çok artmış glikoliz düzeylerinde kullanılır. Bu yolda en önemli olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oluşur. NADPH lenste glutatyon redüktaz ve aldoz redüktaz aktivitesini sağladığı için önemlidir. Aldoz redüktaz aynı zamanda glukoz metabolizması yollarından biri olan sorbitol yolunda anahtar enzim olarak rol oynar.

Sorbitol Yolu: Glukozun %5'i bu yolla giriş yapar. Bu yolda glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole ve sorbitol de sorbitol dehidrojenaz enzimi ile fruktoza dönüşür. Burada aldoz redüktazın glukozla karşı olan afinitesi heksokinaza göre daha azdır. Lenste glukoz düzeyi artarsa sorbitol yolu glikoliz yoluna göre daha fazla aktive olacağından son ürünler olan sorbitol ve fruktoz oluşumu daha fazla artar. Ayrıca pentoz fosfat yolu da sorbitol oluşumu için aldoz redüktazın aktive olmasına katkıda bulunmak üzere uyarılır ve sorbitolün lensten geçirgenliği az olduğu için lens içinde birikim gösterir. Bununla birlikte osmotik basınç artışıyla içeri su girerek fibrillerde şişme, lens yapısında değişim ve opasifikasyon oluşur. Bu metabolizmanın özellikle katarakt oluşumu ile ilgili rolü vardır. (Weingeist ve Liesegang, 2000-2001; O'Dwyer, 2008-2009).

2.1.2.3. Lens Lipitleri

Lens lipitleri çoğunlukla protein lipit kompleksi olmak üzere hücre membranında bulunur. Lenste bulunan lipidler kolesterol, fosfolipit ve glikosfingolipidlerdir. Hücre membranındaki en önemli lipid sfingomiyelindir. Lens hücre membranını daha stabil hale getirmek için yüksek oranda kolesterol, sfingomiyelin ile birleşir (Borazan ve Doğanay, 2003).

2.1.2.4. Lensin Su ve Elektrolit Dengesi

İnsan ve hayvan lensindeki su oranı yaklaşık %66 iken protein oranı %33'tür. Lens korteksi lens çekirdeğinden daha çok hidrate durumdadır. Lensin yapısındaki lifler ve epitel zardaki sodyum-su pompasından dolayı dehidrate özelliktedir. Lens, kamaralar sıvısı ve vitreus ortamından daha fazla su içerdiği için kırıcılığı oldukça yüksektir (Cotlier, 1987; Uğuz, 1993)

Lens, çevresindeki yapılardan daha fazla potasyum iyonu ve amino asit içerirken diğer yapılardan daha az sodyum iyonu, klor iyonu ve su içerir. Bu katyon dengesinin korunması, lens hücre zarının geçirgenliğine ve sodyum pompasının aktivitesine bağlıdır. Sodyum pompası, sodyum iyonlarının içeri alınması ve potasyum iyonlarının dışarı atılması şeklinde çalışır. Bu mekanizma Na^+/K^+ -ATPaz enziminin kontrolü ile ATP parçalanması sonucu oluşur. Na^+/K^+ -ATPaz enzimi aktivitesinin en fazla olduğu bölgeler lens epitel hücreleri ve yüzeysel kortikal lif hücreleridir (O'Dwyer, 2008-2009). Na^+/K^+ -ATPaz enzimi inhibe olduğunda katyon dengesi bozularak lenste sodyum ve klorür iyonları birikir. Bu durum lensin su içeriğini arttırır, osmotik dengeyi bozar ve lensin şişmesine sebep olur. Lensin su içeriğindeki artış aynı zamanda liflerin zarlarında kopmaya neden olarak bunun sonucunda lensin şeffaflığını kaybetmesine sebep olur. Sodyum potasyum gibi katyonlar ve klorür, sülfat, bikarbonat, askorbat, glutatyon gibi anyonlar lensteki osmotik dengeye katkı sağlar (Amoore ve diğ., 1959; Cotlier ve diğ.,1992; Uğuz, 1993).

Aktif taşıma ve hücre zarı geçirgenliği lensin pompala-sızdır sistemi olarak kabul edilir. Bu sisteme göre potasyum ve amino asit gibi çeşitli moleküller kamara sıvısından epitel hücreleri vasıtasıyla lensin ön bölümüne alınır. Daha sonra pasif düfüzyon ile lensin arka bölümüne taşınır. Sodyum için ise bunun tersi bir taşınma gerçekleşir.

Hücre zarı boyunca tek taraflı bir elektrolit dağılımı olması sebebiyle lens içi ve dışı arasında elektriksel potansiyel farkı oluşur. Lens içi yaklaşık -70mV 'tur ve elektronegatifdir. Lensin ön ve arka kısmı arasında -23mV 'luk bir potansiyel fark vardır.

Lens için önemli olan diğer bir şey lens hemostazıdır (O'Dwyer, 2008, 2009). Kalsiyum lenste kamaralar sıvısından daha az miktarda bulunur ve lensin içine özel kalsiyum kanalları ile girer. Dışarıya atılımı ise Ca^{++} -ATPaz pompası ile sağlanır. Ca^{++} -ATPaz pompası en çok epitelde bulunurken kortekste az miktarda ve nükleusta hiç bulunmamaktadır. Lensteki

kalsiyumun görevi, zar geçirgenliğini sağlamak, zar proteinlerinin düzenlenmesine, çözünürlüğüne ve sentezine yardımcı olmaktır (Cotlier, 1987; Uğuz, 1993). Kalsiyum hemostazının bozulması lens metabolizmasının zarar görmesine sebep olur. Yüksek kalsiyum, glukoz metabolizmasının bozulmasına, yüksek molekül ağırlıklı protein agregatları oluşumuna ve yıkıcı proteaz aktivasyonuna sebep olur (O'Dwyer, 2008-2009).

2.1.2.5. Lenste Oksidatif Hasar ve Koruyucu Mekanizmalar

Lensin hücresel metabolik aktivitesi sonucu serbest radikaller meydana gelir. Serbest radikaller aynı zamanda güneşten yayılan elektromanyetik enerji gibi dış etkenler sonucu da oluşabilir. Yüksek reaktif kapasitesine sahip bu serbest radikaller, lens liflerinde hasar oluşturabilir ve lens opasifikasyonuna neden olabilir. Lens içerisinde ve çevresinde oksijen basıncı düşüktür. Bu sebepten dolayı serbest radikaller moleküler oksijen yerine direkt olarak diğer moleküller ile reaksiyona girerler. DNA serbest radikaller ile kolaylıkla hasar görebilmektedir. Lensteki hasarın bir kısmı onarılırken bir kısmı ise onarılamaz. Serbest radikaller lens korteksindeki proteinlerde hücre zarındaki lipitlerde hasar oluşturmaktadır. Zamanla bu hasar artarak onarılamaz hale gelir. Bir süre sonra lens liflerinde protein sentezi yürütülemez ve serbest radikaller lipid ve protein polimerizasyonuna ve çapraz bağlar oluşumuna sebep olur. Bu nedenle lenste suda çözünmeyen proteinlerde artış gözlenir (O'Dwyer, 2008-2009).

Lipit peroksidasyonu (LPO), serbest radikaller ile başlayıp, zardaki doymuş yağ asidi oksidasyonuna sebep olan ve hücre ölümü ile sonuçlanan patofizyolojik bir olaydır. LPO sonucunda oluşan ürünler, hücredeki birçok bileşiğin fonksiyonel grupları ile reaksiyona girer ve zar hasarı ile enzim inaktivasyonuna sebep olur (Yarat ve Emekli, 1989; Biobizhayev ve Costa, 1994; Tunali, 1996). LPO sırasında okside edici ajan, hidrojen atomunu çıkararak doymuş yağ asitlerini radikal yağ asitlerine dönüştürür. Bu zincirleme reaksiyon sırasında lipid peroksi (LOOH) oluşur ve LOOH daha sonra çapraz bağ oluşturan bir ajan olan malondialdehit (MDA)'e dönüşür (O'Dwyer, 2008-2009).

Ksenobiyotikler, naftalin ve kinon benzeri maddeler de lenste serbest radikal oluşumuna sebep olarak, membran fosfolipitlerini ve proteinlerini etkiler. Proteinlerdeki sistein ve metiyoninin okside türevlerinin birikimi, enzim ve membran proteinlerinin sülfhidril gruplarının okside olması, lens kamara sıvısında bulunan lipitlerin LPO'ya uğraması lensin

opaklaşmasına ve katarakt oluşumuna sebep olur (Cotlier, 1987; Bhuyan ve diğ., 1991; Lerman, 1992; Mizuno ve diğ., 1992; Biobizhayev ve Costa, 1994).

Oksidasyon ve redüksiyon mekanizmaları lens için çok önem taşır. Oksidatif hasardan korunmada glutatyonun önemli bir rolü vardır. Lens içindeki glutatyonun neredeyse tamamı redükte formda (GSH) bulunur. GSH'nin en önemli işlevleri, proteinlerdeki tiyol gruplarının korunması, disülfit bağları arasındaki proteinlerin bir araya gelmesinin önlenmesi ve normal katyon transportu için gerekli olan sülfhidril gruplarının korunmasıdır. Glutatyon değeri insan ve deneysel katarakt türlerinde belirgin olarak azalır ve lens oksidatif hasara karşı savunmasız kalır. Glutatyon lensin en önemli antioksidan maddesidir. H₂O₂ ve organik peroksitler, glutatyon peroksidaz enziminin kofaktör olarak rol oynadığı reaksiyonlarda detoksifikasyon ile antioksidan etki gösterir. Lenste bulunan diğer bir enzim de süperoksit dismutaz (SOD) enzimidir. Normal lenste yüksek oranda bulunan SOD enzimi, katarakt bulunan lenste düşük orandadır (Borazan ve Doğanay, 2003).

2.2. EPİLEPSİ

2.2.1. Epilepsinin Tanımı

Epilepsi kelimesi, epi (üstünde) ve lambanein (ele geçirmek) birleşimi olan Yunanca epilambanein kelimesinde kökenine sahiptir. Epilepsi Roma'da tanrıların laneti olarak biliniyordu ve Yunanistan'da, "kutsal hastalık" olarak anılıyordu.

Genel olarak epilepsi, aralıklı veya tekrarlı meydana gelen spontan nöbetler olarak tanımlanır. "Spontan" kelimesi, nöbetin kışkırtılmadığı (sebepsiz) anlamına gelir. Bununla birlikte, bazı epilepsi sendromlarında yanıp sönen bir ışık, belirli bir ses veya aşırı alkol alımı gibi belirli bir uyaran oluştuğunda kişi nöbet geçirebilir. Bu epilepsi tipine provoke veya refleks epilepsi denir (Scharfman, 2015).

Beynin doğal aktivitesinin, sinir hücrelerinde geçici olarak oluşan anormal elektriksel aktivite sonucu bozulması ile meydana gelen klinik durum epilepsi nöbeti ya da krizi olarak tanımlanmaktadır. Epileptik nöbetler ile kendini gösteren epilepsi halk arasında "Sara Hastalığı" olarak da bilinmektedir.

Bir türe benzer hareketlerin gerçekleştiği koşullar epilepsi (atonik nöbetler gibi), ancak EEG belirtileri ile eşlik etmeyenlere, epileptik olmayan nöbetler veya psikojenik epileptik olmayan nöbetler denir.

Yaygın bir hastalık olan epilepsinin toplumda görülme sıklığı %0.5 ile %1 arasında değişmektedir. Görülme sıklığının kadın ve erkeklerde görülme oranında herhangi bir farklılık söz konusu değildir.

Herhangi bir yaş ve zamanda ortaya çıkabilen epilepsinin belli bir yaş grubunda değil; ilk 16 yaşa kadar ve 65 yaşından sonra görülme sıklığı artmaktadır. 16 yaşa kadar çocuklarda en sık görülen hastalık epilepsidir.

2.2.2. Epilepsinin Etiyolojisi

Epilepsi hastalığının meydana gelme durumu çok çeşitlidir ve değişkenlik göstermektedir. Genel olarak özetlemek gerekirse epilepsi nedenleri arasında şu faktörler bulunmaktadır:

- Hipokampal skleroz
- Beyin tümörleri
- Hipoksik-iskemik beyin hasarları
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
- İmmun aracılı inflamasyonlar
- Beyin dokusunda ve damarlarında gelişimsel bozukluklar,
- Genetik hastalıklar ve kalıtsal nedenler

Bunlarla birlikte, hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi veya diğer elektrolit bozuklukları içeren metabolik bozukluklar, karbonmonoksit, kurşun, alkol, talyum ve çeşitli ilaç entoksikasyonları gibi toksik durumlar, yüksek doz nöroepileptikler ve antidepresanlar da epilepsiye neden olarak gösterilebilir (Ak Sonat, 2009).

Ancak epilepsi hastalığının teşhis yöntemlerindeki tüm gelişmelere karşın, yukarıda belirttiğimiz sebeplerin dışında hastalığın nedeninin ne olduğu bilinmeyen hasta grubunda bulunmaktadır.

2.2.3. Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsi, tarihi antik çağlara dayanan ve insanın varoluşu ile iç içe olan bir hastalıktır (Panteliadis ve diğ., 2017). Epilepsinin ilk tanımı Mezopotamya'daki Sümer belgelerinde bulunur. Akkadi dilinde yazılmış orijinal metinde bu hastalar kirli ve bulaşıcı görünümlü insanları etkileyen “anta subbu” (günahın eli) olarak veya “boyun açıkken bilinçsiz, kollar ve bacaklar gergin, gözler açık ve ağız çevresinde köpük” olarak tanımlanırdı. Bu kişinin sosyal ve dini kuralları çiğnediğine ve bir günahkar olarak ayın tanrıçası tarafından cezalandırıldığına inanılıyordu. O zamanlarda bilinen çareler arasında şeytan çıkarma, kurban teklifleri, kefaretlere ve rahiplerin emri altındaki dini ritüeller yer alıyordu (Labat, 1951). Yaklaşık 4500 yıl öncesine ait tarihi belgelerde, günümüze ait iyi bilinen işaret ve semptomları tanımlayan epilepsiye değinildiği görülmüştür. Babilliler, Mısırlılar, Yunanlılar, Hintliler, İranlılar ve Çinliler de dahil olmak üzere hemen hemen tüm eski kültürler epilepsinin gizemli bir hastalık olduğunu düşünüyordu (Panteliadis ve diğ., 2017).

Hipokrat epilepsinin durumunu çözen, bu duruma daha bilimsel bir yaklaşım getirerek, epilepsinin şeytanlarla ilgili bir hastalık olmadığını, beyindeki biyolojik bir problem olduğunu söyleyen ilk kişiydi. M.Ö 460-390 yılları arasında Hipokrat Corpus'un, “Kutsal Hastalık Üzerine” başlıklı bir makalesi epilepsi terimini doğrudan kullanan ve epileptik nöbetleri çok doğru tanımlayan ilk bilimsel makaledir (Hippocrates, 1950; Lipourllis, 1968).

16. yüzyılın başı epilepsinin kökeni ve klinik görünümü hakkında yeni düşüncelerle gelmiştir. Yavaş yavaş, eski tedaviler yenileriyle değiştirildi, bilimsel gelişmeler yapıldı ve epilepsi konusundaki Hipokrat teorileri bir kez daha tartışmaya konu olmuştur (Kluger ve Kudernatsch 2009). 16. yüzyılın en etkili doktorlarından biri İsviçreli Alman doktor Theophrastus Bombastus von Hohenheim'dı (yaygın olarak Paracelsus, 1493-1541). Epilepsinin ruhlardan veya şeytanlardan kaynaklanmadığını, ancak doğal bir kökene sahip olduğunu vurgulamıştır (kalıtsal, semen zayıflığı veya yetersiz beslenme). De Medicina adlı metninde Charles le Pois, beyinde epilepsinin, vücudun farklı bölgelerinde farkedildiğini, genelleştiğini ve sonunda bilinç kaybına yol açtığını açıkladı (Panteliadis ve diğ., 2017). Epilepsi etiyojisi, Francois le Boe (yaygın olarak Sylvius, 1614-1672) ve nöroanatomi ve nörolojide uzmanlaşmış bir İngiliz doktor olan Thomas Willis (1621-1675) tarafından geliştirildi (Isler ve Wills, 1965; O'Leary ve Goldring, 1976).

18. yüzyılın başlarında, epilepsi hakkındaki genel görüş, beyinde ve diğer iç organlarda yaşayan sebepsiz bir hastalık olduğu idi. 1708'de, tanınmış Hollandalı doktor Herman Boerhaave (1668-1738) epilepsiyi kalıtsal olabilecek ciddi bir hastalık olarak tanımlayan ilk kişiydi (Boerhaave, 1761).

18. yüzyılın ikinci yarısı, spesifik nöbet tipleri hakkında daha ayrıntılı bilgi verdi. 1770'de İsviçreli nörolog Samuel August Tissot (1728-1797), epilepsi ile ilgili ilk modern kitabı olan "Traite' de l'Épilepsie" yazdı ve bu kitap ile epilepsinin yeni ve yenilikçi bir görüşünü ortaya koydu. Kitabında nöbet türleri ve hatta epilepsi ile ilgili sendromlardan bahsetmiştir (Tissot, 1770). 1789'da William Cullen (1710-1790), yalnızca vücudun belirli kısımlarını etkileyen ve bilinç kaybıyla sonuçlanmayan kasılmaları tanımlayarak odaklanma nöbetini doğru bir şekilde tanımladı (Cullen, 1791).

19. yüzyılın sonları da elektroensefalografinin (EEG) ilgi alanına girmeye başladığı zamandı. 1870 yılında, nörofizyolog Gustav Fritsch (1838-1927) ve psikiyatrist Edvard Hitzig (1838-1927), köpeklerde elektrik stimülasyonu ile nöbet başlatmayı başardı (Fritsch ve Hitzig 1870). 1866 ve 1899 arasında, modern bilimsel nörolojinin babası olan John Hughlings-Jackson (1835-1911), psikomotor ataklar ve epilepsi hakkında birçok metin yayınladı. Jackson, Brain dergisinin kurucularından ve editörlerinden biriydi (1879), Londra'da Nöroloji Derneği'ni (1885) kurdu ve Ulusal Epileptiklerin İstihdamı Derneği'ni (1892) kurdu (Jackson, 1870; Pies, 1990).

20. yüzyılda, epilepsi ile ilişkili birçok tıbbi toplumun kurulmasının yanı sıra epilepsi ve EEG konusunda daha ayrıntılı araştırmalar yapılmıştır (Panteliadis ve diğ., 2017).

2.2.4. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi, dünya çapında 50 milyondan az hastayı etkileyen hem yaygın hem de çok nadir formları içeren heterojen bir grup hastalıktır. Bu nedenle epidemiyolojik incelemelerini oldukça zorlaştırır. Dahası, kendi başına bir epilepsi tanısı koymak, gelişen bir sınıflandırma sistemi ve bunun yerel alışkanlıkları ve kültüre bağımlılığı nedeniyle zor olabilir (Behr ve diğ., 2016).

Epilepsi küresel bir hastalık olmasına rağmen, eşit olmayan bir dağılıma sahiptir ve etkilenen bireylerin yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde (LMIC) ikamet etmektedir. Epilepsi, yüksek oranda tedavi edilebilir bir durum olarak kabul edilir. Epilepsili hastaların yaklaşık

%70'i antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile kontrol edilir. Bununla birlikte, LMIC'in kırsal bölgelerinde aktif epilepsili hastalarının %73.3'ünün tedavi görmediği görülmüştür. Bu kavram epilepsi tedavisi açığı (TG) olarak bilinir ve bozulmuş yaşam kalitesi, sosyal ayrımcılık gibi çeşitli psikososyal komplikasyonlarla ilişkilidir (Espinosa Javel ve diğ., 2018) (Şekil 2.2).

LMIC'de epilepsi insidansı ve prevalansı dünyanın geri kalanından daha yüksektir. Gelişmiş ülkeler için yaşam boyu epilepsi prevalansı 1.000'de 5.8 iken, gelişmekte olan ülkelerin kırsal alanlarında 1.000'de 15.4'tür. Epilepsinin görülme sıklığı yüksek gelirli ülkelerde 45 / 100.000 / yıl, LMIC'de ise 81.7 / 100.000 / yıl'dır. Yüksek gelirli ülkeler ve LMIC arasındaki prevalans ve insidans arasındaki fark kafa travması, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları ve özellikle kırsal alanlarda ve fakir bölgelerde daha sık görülen perinatal yaralanmalar gibi risk faktörleriyle açıklanmaktadır. Travmatik beyin hasarı (TBH) epilepsinin sık görülen bir nedenidir. Bazı araştırmalar, yoksul bölgelerde yaşayan bireylerde ve Güney Afrika gibi bazı LMIC'de yüksek bir oranda olduğunu (180-250 / 100.000 / yıl) göstermiştir. Bu bölgelerde TBH'nin yüksek görülmesi, ulaşım altyapısının zayıf olmasının bir sonucu veya silahlı çatışmalarla ilgili şiddetli saldırıların bir sonucu olabilir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, nöbet bozuklukları için ana risk faktörlerinden biri olarak bilinir.

Avrupa ve ABD'de standart epilepsi insidansı, çalışmaya bağlı olarak sırasıyla 24-282 / 100.000 nüfus / yıl ve 44-162 / 100.000 nüfus / yıl arasında değişmektedir (Behr ve diğ., 2016).

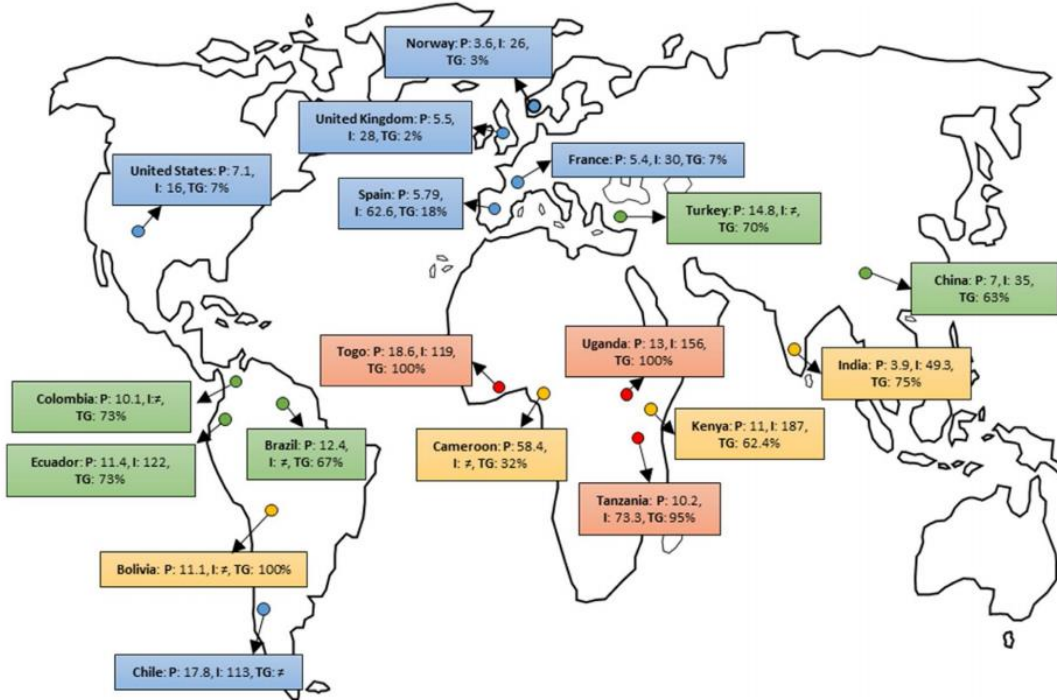
ABD'de 1.3 ila 2.8 milyon kişi epilepsiye sahiptir. Aynı şekilde, 88 çocuktan 1'inde otizm, 26'sından 1'inde epilepsi olacağı tahmin edilmektedir. ABD'de ve diğer sanayileşmiş ülkelerde, yıllık insidans veya yeni epilepsi vakalarının sayısı, 100.000'de 40 ile 70 arasındadır. Epilepsi hastalığının gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı daha yüksek orandadır (100.000 kişi başına 100-190).

Düşük sosyoekonomik durum, epilepsi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Aslında, dünyada epilepsili hastaların %80 'inin azgelişmiş ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir.

Epilepsi yaklaşık 60 yaşından itibaren düzenli olarak artış gösterir ve 80 yaşlarındaki insanlar için 100.000'de 140 oranına ulaşır. Geçtiğimiz 5 yıl içerisinde (genellikle nöbet geçiren veya nöbet geçiren antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler) alan insanları içeren) yaygınlık yaklaşık %0.5'tir. Çalışılan toplam insan sayısından epilepsisi olan veya prevalansı olan kişilerin sayısı 1000'de 5-10'dur (Scharfman, 2015). Cinsiyetin etkisiyle ilgili olarak, erkeklerde nöbet görülme

sıklığının artması, erkeklerde kadınlara göre daha fazla kafa travması görülmesinden kaynaklanabilir.

Avrupa'daki epilepsi 2.6 ile 6 milyon arasında insanı etkilemektedir ve bu nedenle halk sağlığı hizmetleri için büyük bir endişe kaynağı olmaktadır. Bu rakamlar ayrıca epilepsi alanında yeterince kesin epidemiyolojik verilerin bulunmadığına da işaret etmektedir. Avrupa'da epilepsi prevalansı farklı ülkelere göre değişir ve genel popülasyondaki 3.3-7.8 / 1000 nüfuslu farklı çocuklara özgü pediatrik (0 ila 18 yaş arası) çalışmalarda 3.4-5.8 / 1000 arasında değişen farklı popülasyonlara sahiptir. Bu nedenle, Avrupa'da görülme sıklığı ve görülme sıklığına ilişkin tahminler, farklı ülkelerden kaynaklanan sonuçlara göre elde edilmiştir. Ayrıca, bu sonuçlar zamanla değişme eğilimindedir. İsveç'te 2005'te 6.2 / 1000 ve 201'de 8.8 / 1000 olan bir prevalansı görülmüştür. ABD'de prevalans, genel popülasyonda 2.7 ile 6.8 / 1000 arasında değişmektedir (Behr ve diğ., 2016) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Epilepside birçok ülke arasında prevalans, insidans ve tedavi açığı farklılıkları, P: Aktif epilepsi prevalansı (1000 kişi başına düşen), I: Epilepsi insidansı (yılıda 100.000 kişi başına düşen), TG: Tedavi açığı, ≠: veri yok (Espinosa Javel ve diğ., 2018).

2.2.5. Epilepsinin Sınıflandırılması

“Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği” (ILAE), 1989 yılında epileptik sendromlar için epileptik nöbetlerdeki farklılıkları, etyolojik faktörleri, yaş faktörünü, nöbet tipini, nöbeti uyaran faktörleri ve EEG bulgularını göz önüne alarak bir sınıflandırma yapmıştır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Epilepsinin ILAE'ye göre sınıflandırılması

Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler	Jeneralize Nöbetler	Sınıflandırılmayan Nöbetler
<p>1. Basit parsiyel nöbetler (Bilinç bozukluğu yoktur)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Motor semptomlu nöbetler</i> • <i>Özel duyuusal semptomlu nöbetler</i> • <i>Otonomik semptomlu nöbetler</i> <p>2. Kompleks parsiyel nöbetler (Bilinç bozukluğu vardır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Basit parsiyel başlangıçlı bilinç bulanıklığının izlediği nöbetler</i> • <i>Başlangıçtan itibaren bilinç bulanıklığı olan nöbetler</i> <p>3. Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Basit parsiyel başlayıp jeneralize olan nöbetler</i> • <i>Kompleks parsiyel başlayıp jeneralize olan nöbetler</i> • <i>Basit parsiyelden kompleks parsiyeye dönüşerek jeneralize olan nöbetler</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Absans nöbetleri:</i> Birkaç saniye ile birkaç dakika içerisinde görülen nöbetler. • <i>Miyoklonik nöbetler:</i> Kasın istem dışı, ani ve hızlı kasılması ile gelişen nöbetler. • <i>Klonik nöbetler:</i> Ekstremitelerde, yüz ve boyunda simetrik, ritmik titreme ile oluşan nöbetler. • <i>Tonik nöbetler:</i> Bacaklarda ve gövdede sertlik ve uzanma ile görülen nöbetler. • <i>Tonik-klonik (grand-mal) nöbetler:</i> Hasta konvülsiyon geçirir. En ağır ve en bilinen nöbet tipidir. • <i>Atonik nöbetler:</i> Ani tonus kaybı sonucu dizler bükülür, ani düşmeler görülür. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Febril nöbetler</i> • <i>Status epileptikus</i> • <i>Akut metabolik ya da toksik nedenlere bağlı nöbetler.</i>

2.2.6. Epilepsinin Tedavisi

Epilepsi tedavisindeki temel hedefler, nöbetleri ortadan kaldırmak veya oluşma sıklığını mümkün oldukça azaltmak, uzun süreli tedaviye ilişkin yan etkilerden kaçınmak ve hastanın normal psikososyal ve iş uyumunu koruması ya da yeniden sağlamasına yardım etmektir (Baslo ve Gürses, 2008). Birçok nöbet olabilecek diğer nöbetler için risk teşkil etmeyebilir ve sadece hipoglisemi gibi spesifik bir durumun sonucu olabilir. Bu sebeple ilaçlar epilepsinin ilk tedavi yöntemidir (Scharfman, 2015).

Epilepsi tanısı konulan hastada antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine geçilmeden önce, nöbet çeşidi, epilepsi sendromu, söz konusu epilepsideki nöbetlerin doğal seyri, yeniden oluşma riskinin belirlenebilmesi büyük önem taşır (Emre, 2013). AEİ tedavisinin ikinci nöbetten sonra başlanması gerektiği yönünde genel bir eğilim söz konusudur. Ayrıca yeni teşhis konulmuş hastada bu tedaviye başlamadan önce nöbetlerin epileptik olduğundan emin olmak gerekir (Erdinç, 2013). Epilepside nöbet kontrolü uygulanan ilk antiepileptik ilaçla (AEİ) % 65-75 civarında sağlanır (Öge ve Baykan, 2011). Epilepsi tedavisinde hedef yan etki ortaya çıkmadan nöbetlerin önlenmesi olmakla birlikte, hastada hangi AEİ'lerin en iyi sonucu vereceği kestirilememektedir. Kullanılan AEİ'lerin doz-serum konsantrasyonu, cinsiyet, yaş, diğer hastalıklar, kullanılmakta olan diğer ilaçlar, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, kalıtsal özellikler, gebelik durumu gibi faktörler ile değişebilmektedir. Tedavi tek bir AEİ ile düşük dozda başlanmalı ve hastanın klinik ve laboratuvar bulguları takip edilerek kademeli olarak arttırılmalıdır (Emre, 2013). Nöbetlerin kontrol altına alınmadığı ilk AEİ uygulamalarında diğer AEİ ile monoterapi önerilmektedir (Yeni ve Gürses, 2008, 2015). İkinci ilaçta etkisiz kalırsa politerapiye geçilmelidir (Emre, 2013). Tedavinin başarısızlığı, yeterli tıbbi tedaviye rağmen nöbet tekrarı olarak ifade edilmektedir (Kwan ve diğ., 2010). Ayrıca yetersiz veya tedavinin uygun olmadığı durumlarda nöbetlerin devam etmesi psödodirenç olarak tanımlanmıştır (Perucca, 1998). Dirençli epilepside, epilepsinin tipi, EEG bulguları, diğer birçok özellikle birlikte değerlendirilerek epilepsi cerrahisi düşünülebilir (Emre, 2013).

2.2.7. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Antiepileptik (AEİ) İlaçlar

Antiepileptik ilaçlardan lamotrijin, oksokarbazepin, topiramet ve gabapentin Amerikan Nöroloji Akademisi'nin tedavi protokolünde başlangıç monoterapisinde kullanılmak üzere önerilmişlerdir. Fokal (parsiyel) epilepsilerin çeşitli nöbet tiplerinin başlangıç monoterapisinde

yaygın olarak kullanılmakta olan levetirasetam (LEV) ve pregabalin başlangıç monoterapisinde kullanılan AEİ'lere dahil edilmemiştir. Tanısı yeni konulan epilepsili hastalarda geleneksel olarak kullanılan AEİ'lerden fenitoin, valproat, karbamazepin ve fenobarbitalin kullanılır. Barbitüratların nörotoksik ve bilişsel yan etkilerinin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2.2). Geleneksel AEİ' ler yenilere göre yan etkilerinin daha fazla bilinmesi sebebiyle daha çok tercih edilmektedir (Emre, 2013). Yeni AEİ' lerin kullanımı yaşlı epilepsi hastalarında ilaç-ilaç etkileşiminin düşük ve toksisitenin az olması sebebiyle daha avantajlıdır (Willmore, 2000). Vagus sinir stimülasyonu ve ketojenik diyet dirençli epilepsi hastalarının diğer tedavi seçeneklerindedir (Öge ve Baykan, 2011).



Tablo 2.2: Antiepileptik İlaçlar ve Etkili Oldukları Nöbet Tipleri

AEİ	Etkili Oldukları Nöbet Tipleri
Etosüksimid	A
Fenitoin	FBN+PJN
Fenobarbital	FBN+PJN
Karbamazepin	FBN+PJN
Klonazepam	FBN+PJN+M
Valproat	FBN+PJN+A+M
Felbamat	FBN+PJN+(A)
Gabapentin	FBN+PJN
Lamotrijin	FBN+PJN+A
Levetirasetam	FBN+PJN+(A)+(M)
Okskarbazepin	FBN+PJN
Pregabalin	FBN+PJN
Tiagabin	FBN+PJN
Topiramet	FBN+PJN+(A)+(M)
Vigabatrin	FBN+PJN
Zonisamid	FBN+PJN+(A)+(M)
Lakozamid	FBN ilave tedavi

*FBN: Fokal başlangıçlı nöbet, PJN: Primer jeneralize nöbet, A: Absans nöbet, M: Miyoklonik nöbet, parantez içindekiler etkinliğin daha az olduğu nöbet tipini göstermektedir.

2.3. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsi merkezi sinir sisteminin en yaygın hastalıklarından biri olarak bilinir. Dünyadaki yaklaşık 50 milyon epilepsi hastasının %20-30'u antiepileptik ilaçlar ile kontrol altına alınamayan nöbetler geçirdiği bilinmektedir. Epilepsi konusundaki araştırmaların yapılması, yeni ve etkili antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve hastalığın temelinde yatan sebeplerin

belirlenmesi için deneysel epilepsi modellerine ihtiyaç duyulur. İyi bir epilepsi modelinin sahip olması gereken özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
- Nöbetler insan epilepsisine benzer olmalıdır.
- Modeldeki EEG görüntüsü ilgili epilepsiye benzemelidir.
- İlaçların etkisini akut ve kronik yönde test etmeye yetecek şekilde nöbet frekansı olmalıdır.
- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandaki ile aynı olmalıdır.
- Antiepileptik ilaçların etkili olduğu plazma ve beyin seviyeleri insanlarda ilgili nöbetleri önleyen seviye ile aynı olmalıdır.

Deneysel epilepsinin hayvan modelleri 3 sınıfa ayrılır, konvulsan kimyasal maddelerle veya elektrik akımıyla oluşturulanlar, refleks epilepsi modelleri ve idiyomatik modeller. Yeni antiepileptik ilaçların araştırılmasında birinci sınıf epilepsi modelleri etkili olmuştur. Birçok hayvan türünde refleks epilepsi görülür. Sıçan ve farelerin bazı ırklarında ise miyoklonik ve tonik-klonik nöbetleri görülür. Kümes hayvanlarında fotosensitif ve febril nöbetler kaydedilmiştir. Antiepileptik ilaçların büyük çoğunluğu refleks epilepside etkili olmaktadır. İdiyomatik epilepsiye köpeklerde sık rastlanır (Marangoz, 1997). Çalışmamızda deneysel epilepsi modeli olarak pentilentetrazol modeli kullanılmıştır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Deneysel Epilepsi Modelleri

Basit parsiyel (akut)	Metabolik düzensizlik
Topikal konvulsanlar <ul style="list-style-type: none"> • Penisilin, bikukulin vb. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoksi, hiperglisemi, hiperbarik oksijen, hiperkarbi üremi, yüksek sıcaklık, ilaç kesilmesi
Akut elektriksel uyarı	Kompleks parsiyel
GABA kesilmesi (terki)	Kainik asit, tetanos toksini
Neokorteks dilimleri	Fırtınalar alanına enjeksiyon
Basit parsiyel (kronik)	Tutuşma
Kortekse metal verilmesi <ul style="list-style-type: none"> • Alüminyum hidroksit • Kobalt, çinko vb. 	Beyin dilimleri
Kriyojenik hasar	Jeneralize absans
Gangliosit antikör verilmesi	Talamusun uyarılması
Sistemik fokal epileptogeneziz	Bilateral odak
Jeneralize tonik- klonik	Sistemik penisilin
Genetik <ul style="list-style-type: none"> • Işığa duyarlı babunlar • Farede sesle oluşan nöbetler • Paytak ve E1 fareler • Sıçan, Gerbil ve Drosophila 	γ -hidroksi butirat
Maksimal elektrik şoku	Status epileptikus
Kimyasal konvulsanlar <ul style="list-style-type: none"> • Pentilentetrazol, penisilin vb 	Lityum-pilokarpin
	Kobalt-homosistein
	Geri uyarılma

2.3.1. Pentilentetrazol (PTZ) Modeli

Antiepileptik ilaç geliştirmek için yapılan araştırmalarda en çok kullanılan kimyasal madde pentilentetrazol (PTZ)'dur. Bir tetrazol türevi olan PTZ, fare, sıçan, tavşan, kedi ve piramatlarda konvulsan etki gösterir. PTZ önce myoklonik kasılmalara sebep olur ardından jeneralize ve tonik-klonik nöbetleri başlatır (Straw ve Mitchell, 1967).

PTZ, sinir fibrillerin tekrarlayan şekilde uyarılmasını sağlayan, refraktör periyodu kısalttığı öne sürülen ve antikonvulsan olduğu varsayılan ilaçların değerlendirilmesinde kullanılan bir ajandır (Eyzaguirre ve Lilienthal, 1949).

PTZ'nin fare ve sıçanlardaki uygulama şekli, subkutan (s.c.), intravenöz (i.v.) ve intraperitoneal (i.p.)'dir (Erol ve diğ., 1995). %1'lik çözeltisinden 50 mg/kg vermek, farede klonik nöbet oluşturmak için yeterlidir. Tonik-klonik nöbet için gereken doz ise 90 mg/kg'dır. PTZ'nin cilt altına verilmesiyle hayvanların %97'inde klonik nöbet oluşturulabilmektedir. Bu doz fare için 85 mg/kg, sıçan için 70 mg/kg'dır (Miller ve diğ., 1987).

PTZ beyin zarını stimüle eden bir ilaçtır, yüksek dozlarda ise korteksi ve omuriliği stimüle eder. PTZ, stimüle edici etkisini GABA_A/benzodiazepin reseptörüne bağlanarak ve klor (Cl⁻) kanallarının açılımını engelleyerek gerçekleştirir. Bu bağlanma yeri aynı zamanda barbitüratlar için de bir bağlanma yeridir. Benzodiazepinler ve barbitüratlar GABA vasıtasıyla oluşan klor (Cl⁻) akışını arttıırırlar. PTZ ise bu akımı inhibe edici özelliğe sahiptir (Erol ve diğ., 1995; White ve diğ., 1995). Bazyan ve diğ (2001) tarafından yapılan bir çalışmada PTZ uygulanan sıçanların serebral korteksindeki NO düzeylerinin belirgin olarak arttığı görülmüştür ve bu artışın PTZ'nin NO düzeylerinde de artışa sebep olarak konvulsiyon patogenezinde yer aldığı ileri sürülmüştür (Bazyan ve diğ., 2001).

Everett ve Richards, PTZ ile indüklenen nöbetlerin fenobarbital ve trimetadion ile etkisiz hale getirildiğini gözlemlerken (Everett ve Richards, 1944), White ve diğ. (1995) tarafından yapılan araştırmalar sonucu PTZ ile indüklenen nöbetlerde fenitoninin etkisinin olmadığı görülmüştür.

Süksinimidler grubundaki ilaçların PTZ indüklenmiş modeller üzerindeki etkisini araştıran Chen ve diğ. (1954), fensüksinimid ve metsüksinimid grubu ilaçların antiepileptik etkisi olduğunu bulmuştur (White ve diğ., 1995). Absans nöbet tipinde kullanılan ilaçlardan olan

etosüksimid ve valproik asit s.c. ve i.p. uygulanan PTZ modellerinde etkili iken, fenitonin ve karbamazepin sadece klonik nöbetlere karşı etkilidir (Wolfgang ve diğ., 1991).

PTZ ile indüklenen nöbet modellerinde önemli olan farelerin geçirdiği nöbetlerin şiddeti, süresi ve mortalitesidir. PTZ, s.c. veya i.p. olarak enjekte edildikten sonra farenin geçirdiği konvulsiyon tipi 20-30 dakika boyunca gözlenir. Nöbetin evresi ve şiddeti bu şekilde belirlenmiş olur. Farelerin geçirdiği nöbet 0-6 arası puanlanır. Epileptik nöbetleri uyararak tedaviyi olumsuz yönde etkileyen bazı etkenler vardır. Bunlar, ağır egzersiz, uykusuzluk, hiperpne, hipernatremi, hipokalsemi, hipoksi, hipoglisemi, akut enfeksiyon, böbrek ve karaciğer hastalıkları, epilepsiyi uyaraabilecek bazı ilaçlar ve alkol'dür (Ziylan ve Ateş, 1989).

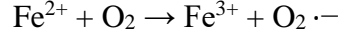
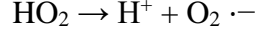
2.4. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR

2.4.1. Serbest Radikaller

Organizmada tüm metabolik işlemlerin düzenli ve hızlı bir şekilde yürütülmesi için yüzlerce enzim ve substrata ihtiyaç vardır (Tulunoglu, 1999). Bu reaksiyonlar sonunda oluşan yararlı ürünler dışında fazla miktarda bulduklarında organizmaya zararlı etkiler yapabilecek bileşikler de bulunur (Dykema ve diğ., 1986). Bu bileşiklerden en önemlileri "Serbest Radikaller" dir (Körber ve diğ., 1996). Serbest radikaller başlıca 3 yolla meydana gelmektedir. Bunlar kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birinin kalması ile oluşan homolitik bölünme, normal bir elektronun bir elektron kaybına uğraması ve normal bir moleküle tek bir elektron eklenmesi şeklindedir (Kılınç ve Kılınç, 2002).

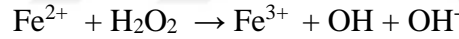
Serbest radikal, dış yörüngelerinde tek sayıda elektron içeren kimyasal bir molekül veya moleküler fragman olarak tanımlanmaktadır (Tulunoglu, 1999). Hem organik hem de inorganik halde bulunarak oldukça reaktiftirler (Freilich ve diğ., 1999). En önemli serbest radikaller oksijen türevleridir (Kurt, 2012). Oksijen elektronlarının düzenlenmesine bağlı olarak oluşan türevlerin hepsi radikal olmadığından bunlar reaktif oksijen türevleri (ROS) olarak isimlendirilir (Tulunoglu, 1999). Oksijenin az bir kısmının başlıca mitokondri olmak üzere hücresel kompartmanlardaki metabolizması sırasında indirgenmesiyle ROS'lar meydana gelir. Süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH^\cdot) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) başlıca reaktif oksijen türleridir. Bunlardan hidrojen peroksit prooksidan, ilk ikisi de serbest radikaldir (Navarro ve Boveris, 2004).

Oksijen ile solunum yapan hücrelerde süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi ile meydana gelir. Redükte olmuş geçiş metallerinin otooksidasyonu sonucu süperoksit radikali meydana gelebilir (Valko ve diğ., 2005).

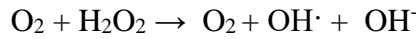


Ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-amino asit oksidaz gibi birçok enzimin iki elektronunu oksijene transfer etmesi ile direkt olarak meydana gelen H_2O_2 , serbest radikal sınıflamasına girmediği halde serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hidroksil radikali (OH^{\cdot}) Fenton reaksiyonu ve süperoksit radikalının O_2 varlığında Haber-Weiss reaksiyonu ile meydana gelen en güçlü serbest radikaldir (Moncada ve diğ., 1991; Delikbaş ve Özcankaya, 1995; Jomova ve Valko, 2011).

Fenton Reaksiyonları:



Haber-Weiss reaksiyonu:



H_2O_2 , süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olması sebebi ile meydana geldiği yerden uzakta olan ve Fe^{2+} içeren membranlarda da hasar oluşturabilir. Hidroksil radikali, meydana geldiği yerde tiyol ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton alarak yeni radikallerin meydana gelmesine ve sonuçta hücrede hasara neden olur (Yin ve diğ., 2011; Özcan ve diğ., 2015).

Serbest radikaller organizmada meydana gelen biyokimyasal reaksiyonlar dışında dış kaynakların etkisi ile de meydana gelebilir. Bunlar, kimyasallar, radyasyon yaralanması, enflamasyon, mikroorganizmaların öldürülmesi, oksijen ve diğer gaz toksisiteleri, fotokimyasal maddeler ve yaşlanmadır (Tulunoglu, 1999).

2.4.2. Oksijen Radikallerinin Etkileri

Serbest radikallerin biyolojik sistemde birçok zararlı etkisi bulunmaktadır. Nükleik asitler, amino asitler, proteinler, karbohidratlar ve lipitler gibi bütün hücre elemanlarında hasara yol açabilir. Proteinlerin tiyol gruplarının oksidasyonu, enzim fonksiyonunun kaybına, membrandan iyon ve metabolit transportunda bozulmaya ve kasılabilir fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu, membran akışkanlığında değişime yol açar. Sinir lifleri etrafındaki myelin kılıf peroksidasyonu nörolojik bir hastalığa sebebiyet verebilir. Oksijen radikalleri oksidatif parçalanma ile DNA hasarına yol açabilir, mutasyonlara ve karsinogenez'e sebep olabilir (Cheeseman, 1993; Barber ve Harris, 1994). Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan bombaların biyolojik etkileri bu mekanizma ile açıklanmaktadır (Bast ve Goris, 1989). Oksijen radikalleri çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek lipit peroksidasyonuna yol açmaktadır (Jesberger ve Richardson, 1991).

Serbest radikal oluşumu sonucu proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler üçe ayrılabilir. Bunlar, amino asitlerin modifikasyonu, proteinlerin parçalanması, proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır. Aromatik amino asitler (fenilalanin, tirozin, triptofan), doymamış yapılarından dolayı oksidatif hasara oldukça yatkındırlar. Sülfürlü amino asit olan sistin ve sistein, serbest radikal oluşumuna hassas amino asitlerdir. Radikaller hücre zar proteinleri ile de etkileşime girerek, nörotransmitter, enzim ve reseptör proteinlerin fonksiyonlarında farklılıklar meydana gelmesine neden olurlar (Satoh, 1899).

2.4.3. Antioksidanlar

Radikallerin meydana gelmesini engelleyen, bu maddelerin meydana getirdiği hasarı önleyen ve zehirsizleştirilmesini sağlayan vücutta görev yapan savunma mekanizmalarına "antioksidanlar" denir (Şener ve Yeğen, 2009). Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresi ortadan kaldırmak ve hücre hasarını önlemek için antioksidan maddelere gereksinim duyulur. Antioksidanlar, vücut tarafından doğal olarak üretilebilir veya dışarıdan ilave olarak alınabilir (Shinde ve diğ., 2012).

Radikallerle hızlı bir reaksiyona giren antioksidanlar otooksidasyon ve peroksidasyonun ilerlemesini önler (Dündar ve Aslan, 1999). Antioksidanların, oluşan serbest radikallerin fazlasını etkisiz hale getirmek, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreleri korumada yardımcı olmak üzere görevleri bulunmaktadır (Pham-Huy ve diğ., 2008).

2.4.4. Antioksidanların Sınıflandırılması

2.4.4.1. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar kendi içinde enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak 2'ye ayrılır. Enzimatik olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) olup enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar ise glutatyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin olarak sınıflandırılır (Valko ve diğ., 2007; Pham-Huy ve diğ., 2008; Aydemir ve Karadağ, 2009; Sen ve diğ., 2010).

Enzimatik antioksidanlardan aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü sağlayan antioksidandır. H_2O_2 daha sonra katalaz veya GPx ile ortamdan uzaklaştırılır (Sen ve Chakraborty, 2011).



İnsanlarda SOD, Cu ve Zn içeren (Cu-ZnSOD) dimerik yapıda sitosolik ve mitokondriyal tetramerik Mn içeren izomerler (MnSOD) olarak 2'ye ayrılır. SOD'un fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücrelerin süperoksit miktarını düşük tutmak ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmektir. SOD aktivitesi fazla miktarda oksijen tüketen dokularda yüksektir (Valko ve diğ., 2006).

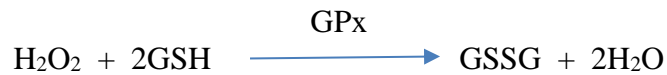
Katalaz (CAT)

Katalaz dört proteinin alt birimlerinden meydana gelmektedir. Her bir alt birim NADPH molekülü içerir (Kirkman ve diğ., 1987; Young ve Woodside, 2001). Katalaz büyük çoğunluğu hücre içi organeller, diğer kısmı mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunan antioksidan enzimdir. Hidrojen peroksit'in, H_2O ve O_2 'ye dönüşümünü katalizleyerek hidroksil radikali oluşumunu engeller (Limon-Pacheco ve Gonsebatt, 2009).



Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon peroksidaz hücrelerin sitoplazmasında bulunur. H₂O'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreyi korumakla görevlidir. Bu şekilde H₂O'den OH oluşumunu engeller. GPx her bir alt birimi bir selenyum atomu içeren dört protein alt birimlerinden oluşur. (Sen ve Chakraborty, 2011). Diğer antioksidanlarla birlikte solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller (Akkuş, 1995). GPx, elektron kaynağı olarak glutasyonu (GSH) kullanarak, H₂O₂ ve organik hidroperoksitleri (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) metabolize eder. GPx enzimi; selenyuma bağımlı (Se-GPx) ve selenyuma bağımlı olmayan glutasyon peroksidaz olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Selenyuma bağımlı GPx, H₂O₂ ve organik hiperoksitlere karşı etkili iken selenyuma bağlı olmayan GPx daha çok organik hidroperoksitlere karşı etkilidir (Reiter ve diğ., 1995; Cnubben ve diğ., 2001). GSH hidrojen verici olarak rol oynadığından H₂O₂ ve organik hidroperoksitler indirgenirken GSH, GSSG'ye yükseltgenir. Yükseltgenmiş glutasyon (GSSG), glutasyon redüktaz (GR) enzimi katalizörlüğünde redükte glutatyon (GSH) tekrar indirgenir. Bu indirgeme reaksiyonunda GR, NADPH'yi elektron vericisi olarak kullanır (Reiter ve diğ., 1995; Sen ve Chakraborty, 2011).



Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz, protein olmayan kısım olarak flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren bir enzimdir. GR, NADPH'ın bir elektronunu okside glutatyonun (GSSG) disülfid bağlarına katarak onu indirger ve GSH oluşturur. NADPH'ın en önemli kaynağı pentoz fosfat yoludur ve serbest radikal hasarını önlemek için gereklidir (Özkan ve Fışkın, 2004; Sen ve diğ., 2010).

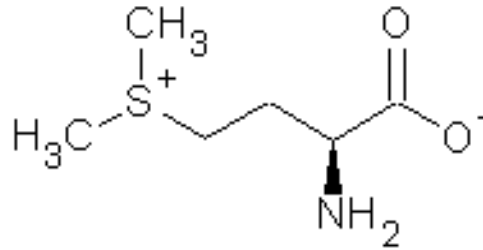


2.4.4.2. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan antioksidanlar olarak 2'ye ayrılır. Vitamin kaynaklı eksojen antioksidanlar, A, C, E ve B₉ gibi dışarıdan alınan antioksidanlardır (Dünder ve Aslan, 1999; Aydemir ve diğ., 2009; Şener ve Yeğen, 2009). Çalışmamızda kullandığımız S-metil metiyonin sülfonyum klorür (U vitamini)'de eksojen kaynaklı kullanılan antioksidan vitaminlerden biridir.

2.5. U VİTAMİNİ

U vitamini diğer bir adıyla S-metil metiyonin sülfonyum klorür, ismini Latince (yara veya ülser) anlamına gelen *ulcus* kelimesinden almıştır (Kahn ve diğ., 2005). S-metil metiyonin sülfonyum klorür (SMM), çiçekli bitkilerin dokularında, özellikle çiğ lahanalarda bol miktarda bulunur ve bir vitamin olarak sınıflandırılmamasına rağmen vitamin olarak adlandırılır (Roche-Vitec, 1990). Kükürtlü bir bileşik olan bu madde aynı zamanda mısır, sarımsak, domates, kereviz gibi birçok yiyecek ve bitkide bulunmaktadır (Ranocha ve diğ., 2001; Augspurger ve diğ., 2005; Racz ve diğ., 2008; Sokmen ve diğ., 2012). U vitaminin kimyasal yapısı Şekil 2.3' te gösterilmektedir.



Şekil 2.3: U vitaminin kimyasal yapısı

Kükürt elementi, sistein ve metiyonin gibi esansiyel amino asitlerin, glutatyon gibi önemli bir antioksidanın gelişiminde oldukça önemli olup aynı zamanda bitki ve tohum gelişiminde ve protein sentezinde rol alan bir elementtir (Ufaz ve Galili, 2008; Jander ve Joshi, 2010). Kükürdün U vitamininde de yer alıyor olması birçok alanda avantaj sağlamıştır.

Seri ve diğ. (1979) tarafından yapılan bir çalışmada deneysel nefrotik hiperlipidemide U vitamini'nin etkisi araştırılmış ve U vitamini'nin kandaki kolesterol ve fosfolipid seviyelerini düzelttiği, bu şekilde hipolipidemik etki gösterdiği gözlenmiştir. Gessler ve diğ. (1996) U vitamininin lipid peroksidasyon seviyesini düşürebildiğini ve monoamin oksidaz aktivitesini

inhibe edebileceğini bildirdi. Lee ve diğ. (2012) tarafından U vitamini'nin dokularda gliserol-3-fosfat dehidrojenaz ve gliserol kinaz gibi lipit metabolizmasında rol alan enzimlerin aktivitesini inhibe ederek triaçilgliserol birikimini engellediği yönünde etkileri olduğu açıklanmıştır.

Yapılan bir diğer çalışma U vitamininin yapısındaki sülfür bileşiminden dolayı mide koruyucu etkisi olup olmadığı yönünde olmuştur. (Salim, 1992,1993), Watanebe ve diğ. (2000) ve Ichikawa ve diğ. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada gastrik hasar oluşturulmuş mide mukozasında U vitamininin koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, U vitamini'nin sadece sıçan gastrointestinal mukozasında değil, yapılan domuz çalışmalarında özofagogastrik ülserlerde de koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (Kopinski ve diğ., 2007; Ichikawa ve diğ., 2009).

Kim ve diğ. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada U vitamini'nin dermatolojik etkileri incelenmiş ve U vitamini'nin topikal uygulanması sonucu fibroblastların aktivasyonunu sağlayarak cilt hasarının onarımını arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca UV kaynaklı cilt hasarını da azaltarak foto koruma etkisi olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak U vitamini, yara iyileştirici bir ajan ve cilt bakımı kozmetik ürünü olarak geliştirilmiştir (Kim ve diğ., 2015; Kim ve diğ., 2017).

U vitamininin aynı zamanda antiinflamatuvar ve antidepresan özellikleri araştırılmıştır (Urazaeva, 1976). Sokmen ve diğ. (2012) yaptığı bir deneysel çalışmada sıçanlara valproik asit ile karaciğer hasarı oluşturulmuş ve U vitamini oral yoldan verilerek etkileri izlenmiştir. Sonucunda valproik asitin neden olduğu karaciğer hasarının U vitamini verilmiş sıçan dokusunda azaldığı görülmüştür. Ayrıca amiodaron ile oluşturulan tükürük bezi ve karaciğer hasarına karşı yapılan bir çalışmada U vitamininin koruyucu etkisi olduğu araştırmacılar tarafından izlenmiştir (Sokmen ve diğ., 2012; Oktay ve diğ., 2018; Turkyılmaz ve Yanardag, 2019).

U vitaminin antioksidan özelliğinden dolayı serbest radikal oluşumunu önleyici etkisi olduğu ve bunun sayesinde valproik asit ile oluşturulan lens hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu Tunali ve diğ. (2015) tarafından gözlenmiştir.

Sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, U vitamininin akciğer dokusu üzerinde koruyucu etkisi olduğu Oktay ve diğ. (2018) tarafından bulunmuştur.

Gezginci-Oktayoğlu ve diğ. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada sıçanlarda valproik asidin böbrek dokusunda oksidatif stres, iltihap ve fibroz oluşturduğu ve U vitamininin bunlara karşılık antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik etki gösterdiği izlenmiştir.

Çalışmamızda U vitamininin pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modelinde lens dokusu üzerindeki etkileri izlenecektir.



3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. DENEYDE KULLANILAN CİHAZLAR

Buzdolabı	: Arçelik
Derin Dondurucular	: New-Brunswick Scientific -76 °C, Beko -20 °C
Distile Su Cihazı	: Brand MonoDest 3000
Etüv	: Nüve FN 500
Homojenizatör	: Cam Homojenizatör
pH Metre	: Beckman pH Meter H5
Santrifüj Cihazı	: Denley BS400
Soğutmalı Santrifüj	: Sigma Laboratory Centrifuges 3K30
Sonikatör	: Bandelin Sonorex
Spektrofotometre	: Shimadzu UV- Vis Spectrophotometers 1240
Su Banyoları	: Clifton, Memmert
Teraziler	: Mettler H10, Radwag AS220/C/2 terazi, Radwag XA 60/220/X terazi, Gec Avery Terazi
Vorteks	: Fisons Whirlimixer

3.2. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Glutasyon (GSH) miktar tayininde, metafosforik asid (Carlo Erba 407465), etilendiamintetraasetik asid sodyum tuzu (EDTA $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$; Merck 2604134), sodyum klorür (NaCl; Merck 6400), trisodyum sitrat dihidrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$; Merck 6432), 5'5'- ditiyobis-2-nitro benzoik asid (DTNB; Fluka 43760), sekonder sodyum fosfat (Na_2HPO_4 ; Merck 106586), glutasyon (GSH; Fluka 49750) kullanıldı.

Katalaz aktivitesi tayininde, H_2O_2 (Merck 1080600), sodyum klorür (NaCl; Merck 6400) kullanıldı. Fosfat tamponu için dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4 ; Merck A116773847), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101) kullanıldı.

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayininde, fosfat tamponu için sekonder sodyum fosfat (Na_2HPO_4 ; Merck 106586), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101) kullanıldı. Etilendiamintetraasetik asid (EDTA $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$; Merck 2604134), riboflavin (Sigma 47861), o-dianisidin hidroklorür (Fluka 33430) kullanıldı.

Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi tayininde, tampon çözelti için dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4 ; Merck A116773847), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101) kullanıldı. Etilendiamintetraasetik asid (EDTA $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$; Merck 2604134), Sodyum azid (NaN_3 ; Sigma 71289), glutasyon (GSH; Fluka 49750), indirgenmiş nikotin amid adenin dinükleotid 2' fosfat tetrasodyum tuzu (NADPH; Sigma N1630), glutasyon redüktaz (GR; Sigma G3664), H_2O_2 (Merck 1080600) kullanıldı.

Glutasyon redüktaz (GR) aktivitesi tayininde, tampon çözelti için Tris-HCl ($C_4H_{11}NO_3 \cdot HCl$; Merck 108387) kullanıldı. Etilendiamintetraasetik asid (EDTA $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$; Merck 2604134), indirgenmiş nikotin amid adenin dinükleotid 2' fosfat tetrasodyum tuzu (NADPH; Sigma N1630), okside glutasyon (GSSG; Sigma G45776) kullanıldı.

Glutasyon-S-transferaz aktivitesi tayininde, tampon çözelti için sekonder sodyum fosfat (Na_2HPO_4 ; Merck 106586), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101), glutasyon (GSH; Fluka 49750) ve 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB; Fluka 24440) kimyasal maddeler kullanıldı.

Aldoz redüktaz miktar tayininde, tampon çözelti için sekonder sodyum fosfat (Na_2HPO_4 ; Merck 106586), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 ; Merck 105101) kullanıldı. İndirgenmiş nikotin amid adenin dinükleotid 2' fosfat tetrasodyum tuzu (NADPH; Sigma N1630), DL-gliseraldehid (Sigma G5001), sorbitol dehidrojenaz miktar tayininde, tampon çözelti için Tris-HCl ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$ HCl; Merck 108387), β -NAD⁺ (Sigma 43410), MgCl_2 (Fluka 63065) ve Sorbitol (Merck 7758) gibi kimyasal maddeler kullanıldı.

Sorbitol dehidrojenaz aktivitesi tayininde, Tris-HCl ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$ HCl; Merck 108387), β -NAD⁺ (Sigma 43410), MgCl_2 (Fluka 63065) ve Sorbitol (Merck 7758) kullanıldı.

İleri okside protein ürünleri tayininde, potasyum iyodür (Mallinckrodt 9688), tampon çözelti için potasyum fosfat (Riedel de Haen, 04243) kullanıldı.

Total protein tayininde, sodyum karbonat (Na_2CO_3 ; Riedel de Haen 13418), sodyum hidroksit (NaOH; Merck 6462), dipotasyum tartarat ($\text{C}_4\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; Merck 5160), bakır sülfat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; Panreac), sodyum tungstat (Merck 106673), sodyum molibdat (Merck 6521), fosfat asidi (H_3PO_4 ; Merck 4967293), hidroklorik asid (HCl; Merck 100314), lityum fosfat ($\text{LiSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; Merck 5695), brom (Merck 1945), sodyum klorür (NaCl; Merck 6400) kullanıldı.

3.3. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2014 tarihli ve 105 sayılı izni ile yapılmıştır. Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Deneysel Hayvanları Biyolojisi ve Biyomedikal Uygulama Teknikleri Anabilim Dalı Laboratuvarından temin edilen, 250-370 gram aralığında ağırlıkları olan 3-4 aylık, 28 adet Sprague Dawley türü erkek sıçanlar kullanıldı. Deneysel süresince, sıçanlar normal pellet yem ve musluk suyu ile beslendiler. Çalışmada sıçanlar 4 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol grubu sıçanlar (n=6)
2. Grup: U vitamini verilen sıçanlar (n=6)
3. Grup: Deneysel grubu; Pentilentetrazol verilen sıçanlar (n=8)
4. Grup: Pentilentetrazol ve U vitamini verilen sıçanlar (n=8)

3.4. EPİLEPSİ OLUŞTURULMASI

Çalışmamızda epilepsi pentilentetrazol (PTZ) maddesi ile oluşturuldu. Deney öncesinde bütün sıçanlar tartıldı. Sıçanların ağırlıklarına göre PTZ dozu hesaplandı. Kontrol grubu sıçanlara %0.9 NaCl intraperitoneal yolla verildi. PTZ enjeksiyonu sonrasında sıçanlar 50x40x40 büyüklüğündeki üstü açık dikörtgen bir cam kab içerisine konuldu ve 30 dk'lık gözlem süresince nöbet skorlaması yapıldı (Lamberty ve Klitgaard, 2000).

Evre 0: yanıt yok

Evre 1: kulaklar ve yüzde seyirmeler

Evre 2: vücuda yayılan konvülsif dalga

Evre 3: miyoklonik jerkler ya da arka ayaklar üzerinde şaha kalkma

Evre 4: sıçanların olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler

Evre 5: tekrarlayan şiddetli tonik-klonik ya da ölümcül nöbetler

Çalışmamızda sentetik bir antioksidan madde olan U vitamini ise sıçanlara koruyucu madde olarak verildi. 1. grup (kontrol grubu) sıçanlara serum fizyolojik (%0.9 NaCl) 7 gün süre ile intraperitoneal olarak verildi. 2. grup sıçanlara U vitamini günde 50 mg/kg 7 gün süre ile gavaj yöntemi ile verildi. 3. grup sıçanlara PTZ tek doz 60 mg/kg intraperitoneal olarak verilerek epilepsi oluşturuldu. 4. grup sıçanlara U vitamini günde 50 mg/kg 7 gün süre ile gavaj yöntemiyle verildi. Sıçanlara 7. günde U vitamini verilmesinden 1 saat sonra intraperitoneal olarak tek doz (60 mg/kg) PTZ uygulandı.

3.5. LENS DOKUSU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Sıçanlar PTZ verilmesinden 3 saat sonra intraperitoneal olarak 90 mg/kg ketamin verilerek bayıltıldı. Sıçanların her 2 gözleri de serum fizyolojik içerisine alınarak -80°C' lik derin dondurucuda deney günü kullanılmak üzere saklandı.

3.6. LENS HOMOJENİZATININ HAZIRLANMASI

Deney gününde derin dondurucudan çıkarılan gözlerden lens doku örnekleri çıkarıldı. Tartılan her lens doku örnekleri cam homojenizatörde %0.9'luk serum fizyolojik ile homojenize edildi ve % 10'luk (w/v) lens dokusu homojenizatları hazırlandı. Homojenizatlar 10.000 rpm'de +4°C' de 20 dakika santrifüje edildi. Elde edilen lens doku homojenizatları, Eppendorf tüplerine konularak -76°C'de deney gününde kullanılmak üzere saklandı.

3.7. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON MİKTAR TAYİNİ

Lens dokusunda glutatyon (GSH) miktar tayini, Ellman metoduna göre yapıldı (Beutler, 1975). Yöntemin esası, Ellman ayıracı (5'-5' ditiyo-bis-2 nitro benzoik asit) ile sülfidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan ürünün renk şiddetinin absorbans değerinin 412 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmesidir.

Kullanılan Çözeltiler

Çöktürme Çözeltisi

1.67 g m-fosforik asit, 0.2 g EDTANa₂ veya EDTAK₂ ve 30 g NaCl maddeleri tartıldı ve distile suda çözülerek karıştırıldı. Son hacim distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

Sodyum Sitrat Çözeltisi (%1)

1 g sitrik asidin sodyum tuzu tartıldı. Az miktarda distile suda çözülerek balon jodede hacmi 100 mL'ye tamamlandı. Bu çözelti belirtme reaktifi hazırlanırken kullanıldı.

Belirtme Reaktifi (Ellman Ayıracı) (%40 mg DTNB)

10 mg DTNB tartıldı. %1'lik sodyum sitrat çözeltisi ile çözüldü ve balon jodede hacmi 25 mL'ye tamamlandı.

Na₂HPO₄ Çözeltisi (0.3 M)

4.2588 g Na₂HPO₄ tartıldı. Az miktarda distile su ile beherde çözüldü ve balon jodede hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

Glutasyon Standart Çözeltisi

100 mg glutasyon (GSH) tartıldı, balon jode hacmi 100 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan bu stok çözeltiden %2, 4, 6, 8 ve 10 mg'lık glutasyon standartları hazırlandı. Hazırlanan standart çözeltiler yardımı ile glutasyon standart eğrisi çizildi. Dokudaki glutasyon miktarı grafik ve formül yardımı ile hesaplandı.

Deneyin Yapılışı

0.5 mL lens doku homojenizatı üzerine çöktürme çözeltisinden 0.75 mL eklenerek karıştırıldı. Ardından 4000 rpm'de 5 dakika santrifüje edildi ve oluşan süpernatant ayrıldı. Deneye aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde işlemlere devam edildi.

Çözeltiler	Kör	Numune	Standart
Süpernatant	---	0.5 mL	---
Distile Su	0.5 mL	---	---
Çalışma Standart Çözeltisi	---	---	0.5 mL
Na ₂ HPO ₄ Çözeltisi	2 mL	2 mL	2 mL
Belirtme Reaktifi (DTNB)	0.25 mL	0,25 mL	0,25 mL

Tüpler karıştırılarak 5 dakika bekletildi. Ardından absorbanslar spektrofotometrede köre karşı 412 nm dalga boyunda okundu. Lens dokusunda glutasyon miktarı grafik ve formül yardımı ile hesaplandı.

$$\text{Doku Glutasyon Miktarı (nmol GSH / mg protein)} = N_{\text{Abs}} / St_{\text{Abs}} \times A \times 2.5/307.3 \times 10^6 / P$$

A = % mg standart konsantrasyonu

P = % mg doku protein miktarı

307.3= Glutasyonun moleköl ağırlığı

N_{Abs} = Numune absorbansı

St_{Abs} = Standart absorbansı

3.8. LENS DOKUSUNDA KATALAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Lens dokusundaki katalaz (CAT) aktivitesi, Aebi yöntemine göre tayin edildi (Aebi, 1984). Metotda, H_2O_2 'nin katalaz enzimi vasıtasıyla H_2O 'ya dönüşümü sağlanırken meydana gelen absorbans değerin azalmasının 240 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Aebi, 1984).

Kullanılan Çözeltiler

Serum Fizyolojik (%0.9 NaCl) Çözeltisi

9 g NaCl distile suda çözülerek hacmi 1 L'ye distile su ile tamamlandı.

Sodyum Potasyum Fosfat Tampon Çözeltisi (50 mM, pH 7.0)

0.708 g Na_2HPO_4 ve 0.680 g KH_2PO_4 ayrı ayrı distile suda çözüldü, hacimleri ayrı ayrı 100 mL'ye tamamlandı. Sodyum potasyum fosfat tampon çözeltisi, 9 hacim Na_2HPO_4 ve 1 hacim KH_2PO_4 olacak şekilde karıştırılarak çözeltinin pH 7.0' ye ayarlandı.

H_2O_2 (30 mM) Çözeltisi

Yoğunluğu 1.13 g/mL olan %35'lik H_2O_2 'den 0.258 mL alındı ve 50 mM pH 7.0 olan sodyum potasyum fosfat tamponuyla hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

Deneyin Yapılışı

Kör ve numune tüpleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune
Doku Homojenizatu	---	0.5 mL
Serum Fizyolojik Çözeltisi	0.5 mL	---
H ₂ O ₂ Çözeltisi	2 mL	2 mL

Tüpler karıştırılarak 0. ve 1. dakikada spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda köre karşı absorbans değerleri ölçüldü.

Katalaz aktivitesi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Katalaz Aktivitesi (U/mL)} = (\Delta\text{OD}/0.0436) \times (V_T / V_N) \times f$$

$$\text{Katalaz Spesifik Aktivitesi (U/mg protein)} = (\Delta\text{OD}/0.0436) \times (V_T / V_N) \times f / (\text{mg protein/mL})$$

ΔOD : 0. ve 1. dakika arasındaki absorbans farkı

V_T = Toplam çözelti hacmi

V_N = Numunenin hacmi

f = Seyreltme faktörü

3.9. LENS DOKUSUNDA SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Lens dokusunda süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi Mylorie ve diğ. (1986) tarafından geliştirilen yöntem ile tayin edildi (Mylorie ve diğ, 1986). SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin fotooksidasyon hızını artırma yeteneğinin ölçümüdür. Riboflavinin floresans ışığı etkisi ile oluşturduğu süperoksit radikali ortamdaki SOD enziminin etkisi ile H₂O₂'ye dönüşür. H₂O₂ ile oluşan o-dianisidinin reaksiyona girmesi sonucu meydana gelen renkli ürünün absorbans değeri spektrofotometrede 460 nm' de ölçülür.

Kullanılan Çözeltiler**Sodyum Potasyum Fosfat Tampon Çözeltisi (50 mM, pH 7.8)**

0.7098 g Na_2HPO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi balon jöje'de 100 mL'ye tamamlandı. 0.6804 g KH_2PO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi balon jöje'de 100 mL'ye tamamlandı. pH 7.8 tampon çözeltiyi hazırlamak için 9 hacim Na_2HPO_4 ve 1 hacim KH_2PO_4 karıştırıldı ve pH ayarı yapıldı.

Etilendiamintetraasetik Asit (EDTA) Çözeltisi (0.1 mM)

0.0037 g Na_2EDTA tartıldı ve 50 mM sodyum potasyum fosfat tamponu (pH 7.8) ile çözüldü. Hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

Sodyum Potasyum Fosfat Tampon Çözeltisi (10 mM, pH 7.8)

0.142 g Na_2HPO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi balon jöje'de 100 mL'ye tamamlandı. 0.136 g KH_2PO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi balon jöje'de 100 mL'ye tamamlandı. pH 7.8 tampon çözeltiyi hazırlamak için 9 hacim Na_2HPO_4 ve 1 hacim KH_2PO_4 karıştırılarak pH ayarı yapıldı.

Riboflavin Çözeltisi (0.2 mM)

1.8 mg riboflavin tartıldı. Sodyum potasyum fosfat tamponu (10 mM) (pH 7.8) ile çözülerek hacmi 25 mL'ye tamamlandı.

o-Dianisidin Hidroklorür Çözeltisi (6 mM)

19 mg o-dianisidin hidroklorür tartıldı. Hacmi distile su ile 10 mL'ye tamamlandı.

SOD Stok Standart Çözeltisi (120 IU/ mL)

Liyofilize SOD standardı 120 IU/ mL olacak şekilde soğuk distile su ile çözüldü. Daha sonra bu stok standarttan uygun hacimler alınarak deney ortamında 2, 4, 6, 8, 10 ünite olacak şekilde SOD standart çözeltileri hazırlandı. Deney yapılışında belirtildiği şekilde hazırlanan standart örneklerin absorbansları spektrofotometrede 460 nm'de okundu. Absorbans ve konsantrasyon arasında standart grafik eğrisi çizildi.

Deneyin Yapılışı

Kör, numune ve standart tüpleri aşağıdaki gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune	Standart
Sodyum Potasyum Fosfat Tampon Çözeltisi	2.7 mL	2.6 mL	2.6 mL
o-Dianisidin Hidroklorür	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL
Doku Homojenizatu	---	0.1 mL	---
Standart	---	---	0.1 mL
Riboflavin Çözeltisi	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL

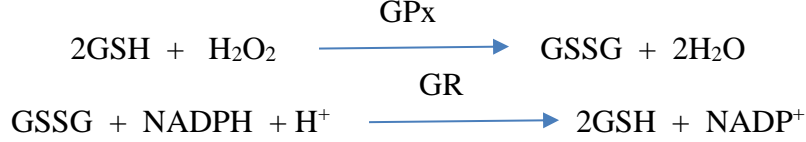
Tüpler iyice karıştırıldı ve spektrofotometrede köre karşı 460 nm’de ilk absorbands değerleri okundu. Ardından tüpler 8 dakika boyunca karanlıkta floresans ışığı altında bekletildi. 8 dakika sonunda tüplerin ikinci absorbands değerleri köre karşı okundu ve 0. ve 8. dakika arasındaki absorbands farkları alındı.

Numunelerin SOD aktivitesi (U/mg protein), oluşturulan standart eğri grafiğinden elde edilen denkleme göre hesaplandı.

3.10. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Lens dokusunda glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi, Wendel (1981) metoduna göre tayin edildi. Yöntemde glutatyon peroksidaz, H₂O₂ varlığında GSH’ı okside glutatyon (GSSG) yükseltger. GPx reaksiyonu ile oluşan GSSG, NADPH’nın indirgeyici substrat olarak kullanıldığı glutatyon redüktaz enzimi ile tekrar GSH’a dönüşür. Bu reaksiyonlar sırasında

NADPH'nın NADP'ye yükseltgenmesi ile oluşan absorbans azalışı 366 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülerek GPx aktivitesi hesaplanır (Wendel, 1981).



Kullanılan Çözeltiler

Potasyum Fosfat Tamponu (0.25 M, pH 7.0)

3.40 g KH_2PO_4 tartıldı ve bir miktar distile suda çözüldü. Ardından hacmi balon jodede 100 mL'ye tamamlandı. 3.55 g K_2HPO_4 tartıldı ve bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi balon jodede 100 mL'ye tamamlandı. pH 7.0 tampon çözeltiyi hazırlamak için 4 hacim KH_2PO_4 ve 6 hacim K_2HPO_4 olacak şekilde alınarak karıştırıldı. Hazırlanan bu tampon çözeltiye 2.5 mM 0.093 g EDTA ve 2.5 mM 0.0162 g NaN_3 tartılarak ilave edildi.

GSH Çözeltisi (10mM)

0.003 g GSH tartıldı ve distile su ile çözülerek hacmi 1 mL'ye tamamlandı. Çözelti deneyden önce taze olarak hazırlandı.

NADPH Çözeltisi (2.5 mM)

0.002 g NADPH tartıldı ve distile su ile çözülerek 1 mL'ye tamamlandı. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Glutasyon Redüktaz Çözeltisi (6U/mL)

13.3 μL glutasyon redüktaz 1 mL GPx tampon içerisinde seyreltilerek hazırlandı.

H_2O_2 Çözeltisi (12 mM)

25 μL %35'lik H_2O_2 üzerine 25 mL distile su eklenerek hazırlanır. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Kör ve numune tüpleri aşağıdaki gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune
Fosfat Tamponu	600 µL	400 µL
Doku Homojenizatu	---	200 µL
GSH Çözeltisi	100 µL	100 µL
NADPH Çözeltisi	100 µL	100 µL
Glutasyon Redüktaz Çözeltisi	100 µL	100 µL
H ₂ O ₂ Çözeltisi	100 µL	100 µL

H₂O₂ ilave edilip karıştırıldıktan hemen sonra spektrofotometrede köre karşı 366 nm'de 5 dakika boyunca dakikada bir absorbans değerindeki azalma kaydedildi. Bu deney için hesaplanmış ekstinksiyon sayısı 6.22 mM'dır.

Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Aktivitesi (U/mg protein) = $(\Delta OD/5) \times 0.803 \times 10^3 \times (V_T/V_N) \times f / \text{mg protein}$

ΔOD = Sıfırıncı dakika ile beşinci dakika arasındaki absorbans farkıdır.

V_T = Toplam çözelti hacmi

V_N = Numune hacmi

f = Seyreltme faktörü

3.11. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON REDÜKTAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Lens dokusunda glutatyon redüktaz (GR) aktivitesi, okside glutatyonun (GSSG) GR ile indirgenmesi sırasında yükseltgenen NADPH oranının hesaplanması yöntemidir (Beutler, 1971).



Kullanılan Çözeltiler

HCl Çözeltisi (50 mM)

1.36 mL derişik HCl distile su ile 250 mL'ye seyreltilerek hazırlandı.

Tris Çözeltisi (50 mM)

1.51 g tris tartıldı ve distile suda çözülerek hacmi 250 mL'ye tamamlandı.

Tris-HCl Tamponu (50 mM, pH 8.0)

50 mM tris çözeltisinden 125 mL alındı ve üzerine pH 8.0 olana kadar 50 mM HCl çözeltisinden ilave edildi. 67 mL HCl ilave edilerek pH 8.0'e ayarlandı. Üzerine 1 mM 93.06 mg EDTA.Na₂.2H₂O tris-HCl tamponu ile çözülerek 250 mL'ye tamamlandı.

NADPH Çözeltisi (2 mM)

0.83 mg NADPH 0.5 mL tris-HCl tamponu ile çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

GSSG Çözeltisi (20 mM)

6.15 mg GSSG 0.5 mL tris-HCl tamponu ile çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Numune ve kör tüpleri aşağıda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune
Tris-HCl Tamponu	900 µL	870 µL
NADPH Çözeltisi	50 µL	50 µL
GSSG Çözeltisi	50 µL	50 µL
Doku Homojenizatu	---	30 µL

Örnek absorbansındaki azalma köre karşı 340 nm dalga boyunda 5 dakika boyunca dakikada bir ölçüldü. Bu deneyde NADPH için belirlenmiş absorpsiyon katsayısı 6.22 olarak kullanıldı ve GR aktivitesi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{GR Enzim Aktivitesi (U/mL)} = (\Delta\text{OD}/5 \times 6,22) \times (V_T/V_N) \times f$$

$$\text{GR Enzim Aktivitesi (U/mL)} = \Delta\text{OD} \times 1.07 \times f$$

$$\text{GR Spesifik Enzim Aktivitesi (U/mg protein)} = (\Delta\text{OD} \times 1.07 \times f) / (\text{mg protein/mL})$$

ΔOD = 0. ve 5. dakika arasındaki absorbans farkı

6.22 = NADPH absorpsiyon katsayısı

V_T = Toplam çözelti hacmi

V_N = Numune hacmi

f = Seyreltme faktörü

3.12. LENS DOKUSUNDA GLUTATYON-S-TRANSFERAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Lens dokusunda glutatyon-S-transferaz aktivitesi (GST) Habig ve Jacoby (1981) yöntemine göre tayin edildi. Yöntem, glutatyon (GSH) ve 1-klor-2,4-dinitro benzenin (CDNB)

konjugasyonu sonucu oluşan ürünün 340 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (Habig ve Jacoby, 1981).



Kullanılan Çözeltiler

Sodyum Potasyum Fosfat Tampon Çözeltisi (0.2 M, pH 6.6)

7.098 g Na_2HPO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözülerek hacmi 250 mL’ye tamamlandı. 6.8045 g KH_2PO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi 250 mL’ye tamamlandı. pH 6.6 tampon çözeltiyi hazırlamak için 4 hacim Na_2HPO_4 ve 6 hacim KH_2PO_4 alınarak istenilen hacimde tampon çözelti hazırlandı.

GSH Çözeltisi (60 mM)

18.4 mg GSH tartılarak 1 mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

1-Kloro-2,4-dinitrobenzen Çözeltisi (CDNB) (60 mM)

12.2 mg CDNB tartılarak 1 mL mutlak alkolde çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Numune ve kör aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune
0.2 mM Fosfat Tamponu	2 mL	1.5 mL
Doku Homojenizati	---	0.5 mL
GSH Çözeltisi	0.05 mL	0.05 mL
CDNB Çözeltisi	0.05 mL	0.05 mL
Distile su	0.9 mL	0.9 mL

Reaktifler belirtilen miktarlarda küvet içerisinde hazırlanarak karıştırıldı ve spektrofotometrede köre karşı 340 nm dalga boyunda 3 dakika boyunca dakikada bir absorbans ölçümü yapıldı.

Bu deneyde glutatyon ve CDNB' nin konjugasyonu sonucu oluşan ürün için saptanmış olan ekstinksiyon katsayısı $9.6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ kullanıldı.

GST enzim aktivitesi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{GST Enzim Aktivitesi (U/mL)} = (\Delta\text{OD}/3) \times 0.625 \times f$$

$$\text{GST Spesifik Enzim Aktivitesi (U/mg protein)} = ((\Delta\text{OD}/3) \times 0.625 \times f) / \text{mg protein}$$

f = Seyreltme katsayısı

3.13. LENS DOKUSUNDA ALDOZ REDÜKTAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Lens dokusunda aldoz redüktaz aktivitesi Hayman ve Kinoshita (1965) yöntemine göre tayin edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Sodyum Potasyum Fosfat Tamponu (0.067 M, pH 6.2)

0.9511 g Na_2HPO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözülerek hacmi 100 mL'ye tamamlandı. 0.9118 g KH_2PO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi 100 mL'ye tamamlandı. pH 6.2 tampon çözeltiyi hazırlamak için 2 hacim Na_2HPO_4 ve 8 hacim KH_2PO_4 istenilen hacimde karıştırılarak hazırlandı.

NADPH Çözeltisi (0.25 mM)

0.21 mg NADPH 1 mL distile su da çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

DL-Gliseraldehit Çözeltisi (0.5 mM)

1.13 mg DL-gliseraldehit tartıldı ve 25 mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Numune ve kör aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune
Fosfat Tamponu	0.8 mL	0.7 mL
NADPH Çözeltisi	0.1 mL	0.1 mL
Doku Homojenizatı	0.1 mL	0.1 mL
DL-Gliseraldehit Çözeltisi	0.1 mL	0.1 mL

Reaktifler belirtilen miktarlarda küvet içerisinde hazırlanarak karıştırıldı ve spektrofotometrede köre karşı 340 nm dalga boyunda 3 dakika boyunca 30 saniye aralıklarla absorbans ölçümü yapıldı. Sıfırıncı ve sonuncu saniye arasındaki absorbans artışı izlendi ve

absorbans farkı ΔOD olarak kaydedildi. Aldoz redüktaz aktivitesi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Aldoz Redüktaz Aktivitesi (U/mL)} = [(\Delta OD / (dk \times 6.22)) \times (V_T / V_N) \times f]$$

$$\text{Aldoz Redüktaz Spesifik Aktivitesi (U/mg protein)} = [(\Delta OD / (dk \times 6.22)) \times (V_T / V_N) \times f] / \text{mg protein}$$

ΔOD = 0. ve 30. saniye arasındaki absorbans farkı

V_T = Toplam çözelti hacmi

V_N = Numune hacmi

f = Seyreltme faktörü

3.14. LENS DOKUSUNDA SORBİTOL DEHİDROJENAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Lens dokusunda sorbitol dehidrojenaz (SDH) aktivitesi tayini Barretto ve Beutler (1975) metoduna göre spektrofotometrik olarak ölçüldü. (Barretto ve Beutler, 1975). Reaksiyon sonucu oluşan ürünün absorbansı 340 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu.

Kullanılan Çözeltiler

Tris-HCl Tampon Çözeltisi (1M, pH 8.0)

1M tris çözeltisi için 12.114 g tris distile su ile çözülerek 100 mL'ye tamamlandı. 1M HCl çözeltisi için 8.2898 mL HCl distile su ile seyreltilerek 100 mL'ye tamamlandı. 1M tris çözeltisinden 50 mL alınarak üzerine pH 8.0 olana kadar 1M HCl çözeltisinden ilave edildi. Son hacim 100 mL'ye distile su ile tamamlandı.

NAD⁺ Çözeltisi (50 mM)

0.0331 g NAD⁺ tartılarak 1 L distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

MgCl₂ Çözeltisi (100 mM)

0.0203 g MgCl₂ tartılarak 1 mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Sorbitol Çözeltisi (200 mM)

0.0364 g sorbitol tartılarak 1 mL distile suda çözüldü. Çözelti deneyden hemen önce taze olarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde numune ve kör tüpleri hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune
Tris-HCl Tamponu	100 µL	100 µL
NAD⁺ Çözeltisi	100 µL	100 µL
MgCl₂ Çözeltisi	100 µL	100 µL
Homojenizat	---	100 µL
Distile Su	600 µL	500 µL

Hazırlanan kör ve numune tüpleri karıştırılarak 37°C de 10 dakika inkübe edildi.

Sorbitol Çözeltisi	100 µL	100 µL
---------------------------	--------	--------

10 dakika sonunda tüplere sorbitol ilave edildi ve reaksiyon başlatıldı. Ardından tüpler karıştırılarak spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda 4 dakika boyunca dakikada bir absorban artışı ölçüldü.

SDH aktivitesi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

SDH Enzim Aktivitesi (U/mL)= $[(\Delta OD / (dk \times 6.2)) \times (V_T / V_N) \times f]$

SDH Spesifik Aktivitesi (U/mg protein)= $[(\Delta OD / (dk \times 6.2)) \times (V_T / V_N) \times f] / \text{mg protein}$

ΔOD = 0. ve 4. dakika arasındaki absorbans farkı

V_T = Toplam çözelti hacmi

V_N = Numune hacmi

f = Seyreltme faktörü

3.15. LENS DOKUSUNDA İLERİ OKSİDE PROTEİN ÜRÜNLERİ TAYİNİ

Lens dokusunda ileri okside protein ürünleri (AOPP) tayini, Witko-Sarsat ve diğ. (1996)'nın kullandıkları yöntemle göre belirlendi.

Kullanılan Çözeltiler

Potasyum Fosfat Tampon Çözeltisi (20 mM, pH 7.4)

0.7 g K_2HPO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi distile su ile 200 mL'ye tamamlandı. 0.54 g KH_2PO_4 bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi distile su ile 200 mL'ye tamamlandı. pH 7.4 tampon çözeltiyi hazırlamak için 8 hacim K_2HPO_4 ve 2 hacim KH_2PO_4 istenilen hacimde karıştırılarak hazırlandı.

Potasyum İyodür (KI) Çözeltisi

0.19 g KI tartılarak distile su ile çözüldü ve hacmi 1 mL'ye tamamlandı.

Asetik Asit Çözeltisi

Derişik asetik asit çözeltisi direkt orijinal şişesinden kullanıldı.

Deneyin Yapılışı

Numune ve kör tüpleri tabloda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune
Potasyum Fosfat Tamponu	2000 µL	1600 µL
Doku Homojenizati	---	400 µL
Potasyum İyodür Çözeltisi	100 µL	100 µL

Hazırlama direkt küvet içerisinde yapılarak karıştırılır. Ardından spektrofotometreye konularak okuma yapmadan 2 dakika boyunca bekletilir.

Derişik Asetik Asit	200 µL	200 µL
---------------------	--------	--------

Küvet spektrofotometreden 2 dakika sonunda çıkarıldıktan sonra içerisinde asetik asit ilave edilerek hemen karıştırıldı ve spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

Lens dokusunda AOPP miktar tayini aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\text{AOPP miktarı (nmol/mg protein)} = [(Abs/261) \times (V_T/V_N) \times f] / \text{mg protein}$$

V_T = Toplam çözelti hacmi

V_N = Numune hacmi

f = Seyreltme faktörü

3.16. LENS DOKUSUNDA PROTEİN MİKTAR TAYİNİ

Lens dokusunda protein miktar tayini, alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokulan proteinlerin Folin ayırıcı ile indirgenmesi sonucu oluşan mavi-mor rengin şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi yöntemi esasına dayanarak yapılır (Lowry ve diğ., 1951).

Kullanılan Çözeltiler**A Reaktifi (%2 Na₂CO₃)**

2 g Na₂CO₃ tartıldı, 0.1N NaOH çözeltisi içerisinde çözülerek hacmi balon jode 100 mL'ye tamamlandı.

Dipotasyum Tartarat Çözeltisi (%1)

%1'lik dipotasyum tartarat çözeltisi için, 1 g dipotasyum tartarat tartılarak distile su ile çözülür ve hacmi 100 mL'ye tamamlanır. Bu çözelti B reaktifini hazırlamada kullanılır.

B Reaktifi (%0.5 CuSO₄.5H₂O)

25 mg CuSO₄.5H₂O tartıldı ve %1'lik dipotasyum tartarat çözeltisi ile çözülerek hacmi 5 mL'ye tamamlandı.

C Reaktifi

Alkali sodyum karbonat çözeltisi (A reaktifi)'nin 50 mL'sine 1 mL bakır süfat çözeltisi (B reaktifi) ilave edilerek hazırlandı. Bu karışım her çalışma için taze olarak hazırlandı.

E Reaktifi (Folin Reaktifi)

1500 mL' lik Florence balonuna 100 g sodyum tungstat, 25 g sodyum molibdat, 700 mL distile su, 50 mL % 85'lik fosfat asidi ve 100 mL derişik HCl konuldu. Bu çözelti geri soğutucu altında 10 saat kaynamaya bırakıldı. Ardından üzerine 150 g LiSO₄, 50 mL distile su ve birkaç damla brom ilave edildi. Bromun fazlasını uzaklaştırmak için 15 dakika daha kaynatıldı. Soğuduktan sonra distile su ile son hacim 1 L'ye tamamlandı. Hazırlanan bu stok çözelti Folin Reaktifi olarak deneylerde 1:2 oranında distile su ile seyreltilerek kullanıldı.

Serum Fizyolojik Çözeltisi (%0.9 NaCl)

0.9 g NaCl tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

Standart Çözeltisi

Lens dokusunda spektrofotometrik olarak total protein miktarı tayini için %100 mg'lık albumin içeren stok çözeltiden serum fizyolojik ile seyreltmeler yaparak %2, 4, 6, 8, 10 mg'lık standart çözeltiler hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Kör, numune ve standart tüpleri tabloda belirtildiği şekilde hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune	Standart
Serum Fizyolojik Çözeltisi	0.5 mL	---	---
Doku Homojenizatu	---	0.5 mL	---
Standart Çözeltisi	---	---	0.5 mL
C Reaktifi	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL

Hazırlanan tüpler iyice karıştırılarak oda sıcaklığında 10 dakika bekletilir.

E Reaktifi	0.25 mL	0.25 mL	0.25 mL
------------	---------	---------	---------

E reaktifi katılan tüpler tekrar iyice karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 30 dakika bekletilir. Mavi-mor renk değişimi gözlenir. 30 dakika sonunda spektrofotometrede 500 nm dalga boyunda köre karşı absorbans ölçümü yapılır. % mg standarta karşılık gelen absorbans değerlerine göre standart eğri grafiği çizilir. Çizilen grafiğe göre hesaplanan denklem yardımı ile numunelerin % mg protein miktarı hesaplanır.

3.17. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Tüm deneylerde elde edilen bulgular, unpaired t-testi ve ANOVA varyans analizi uygulanarak NCSS paket programına göre istatistiksel olarak değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi (Hintze, 1986).



4. BULGULAR

Çalışmamızda, PTZ ile oluşturulan epilepsiye U vitaminin etkilerini araştırmak amacıyla sıçanların lens doku örneklerinde, çeşitli biyokimyasal parametreler incelendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.1 ile Tablo 4.5 arasında gösterildi.

Lens GSH değerleri ile CAT aktiviteleri Tablo 4.1’de verildi.

Tablo 4.1: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait GSH değerleri ve CAT aktiviteleri.

Gruplar	GSH (nmol GSH/mg protein)*	CAT (U/mg protein)*
Kontrol	17.32 ± 4.12	1.14 ± 0.34
Kontrol + U Vitamini	27.30 ± 0.48 ^a	1.93 ± 1.44
Epilepsi	9.85 ± 2.77 ^a	2.45 ± 0.08 ^c
Epilepsi + U Vitamini	15.63 ± 2.65 ^b	1.06 ± 0.44 ^b
P_{ANOVA}	0.001	0.129

*Ortalama ± Standart Sapma

^aP<0.05 kontrol grubuna göre

^bP<0.05 epilepsi grubuna göre

^cP<0.0001 kontrol grubuna göre

Kontrol, kontrol + U vitamini, epilepsi ve epilepsi + U vitamini gruplarının GSH değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (P_{ANOVA}= 0.001) (Tablo 4.1).

Kontrol grubu ile kontrol + U vitamini verilen grubun GSH değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında kontrol + U vitamini grubunun GSH değeri anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (P<0.05). Kontrol grubu ile epilepsi oluşturulan sıçanların GSH değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunun GSH değeri anlamlı olarak azaldığı görüldü (P<0.05). Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun GSH değerlerinin birbirleri ile

karşılaştırılması sonucu epilepsi + U vitamini grubunun GSH değerlerinin epilepsili sıçanlara göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($P < 0.05$) (Tablo 4.1).

Kontrol, kontrol + U vitamini, epilepsi ve epilepsi + U vitamini gruplarının CAT aktiviteleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamsız bir farklılık olduğu görüldü ($P_{ANOVA} = 0.129$) (Tablo 4.1).

Kontrol grubu ile epilepsi oluşturulan grubun CAT aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunun CAT aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı belirlendi ($P < 0.0001$) (Tablo 4.1).

Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun CAT aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi + U vitamini grubunun CAT aktivitesinin epilepsi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı görüldü ($P < 0.05$) (Tablo 4.1).

Lens SOD ve GPx aktiviteleri Tablo 4.2’de verildi.

Tablo 4.2: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait SOD ve GPx aktivite değerleri.

Gruplar	SOD (U/mg protein)*	GPx (U/g protein)*
Kontrol	0.17 ± 0.06	3.3 ± 0.96
Kontrol + U Vitamini	0.20 ± 0.04	4.8 ± 1.41
Epilepsi	0.45 ± 0.17 ^a	8.17 ± 1.64 ^a
Epilepsi + U Vitamini	0.18 ± 0.06 ^b	4.68 ± 0.19 ^b
P_{ANOVA}	0.001	0.006

*Ortalama ± Standart Sapma

^a $P < 0.05$ kontrol grubuna göre

^b $P < 0.05$ epilepsi grubuna göre

Tüm gruplarının SOD aktivite değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($P_{ANOVA} = 0.001$) (Tablo 4.2).

Kontrol grubu ile epilepsi grubunun SOD aktivite değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunun SOD aktivite değerlerinin anlamlı olarak arttığı görüldü ($P<0.05$) (Tablo 4.2).

Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun SOD aktivitesinin birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi + U vitamini grubunun SOD aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı görüldü ($P<0.05$) (Tablo 4.2).

Kontrol ve deney gruplarının GPx aktivitesi birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($P_{ANOVA}= 0.006$) (Tablo 4.2). Kontrol grubu ile epilepsi grubunun GPx aktivitesi birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunun GPx aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($P<0.05$) (Tablo 4.2). Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun GPx aktivitesinin birbirleri ile karşılaştırılması sonucu epilepsi + U vitamini grubunun GPx aktivitesinin epilepsi grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($P<0.05$) (Tablo 4.2).

Lens GR ve GST aktivitesi Tablo 4.3'te verildi.

Tablo 4.3: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait GR ve GST aktivite değerleri.

Gruplar	GR (U/mg protein)*	GST (U/mg protein)*
Kontrol	3.92 ± 1.84	8.41 ± 1.74
Kontrol + U Vitamini	11.18 ± 4.92 ^a	9.72 ± 4.11
Epilepsi	13.41 ± 3.73 ^a	17.26 ± 5.78 ^a
Epilepsi + U Vitamini	5.48 ± 1.95 ^b	8.2 ± 1.34 ^b
P_{ANOVA}	0.002	0.014

*Ortalama ± Standart Sapma

^a $P<0.05$ kontrol grubuna göre

^b $P<0.05$ epilepsi grubuna göre

Deney ve kontrol grubu lens homojenizatlarının GR aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($P_{ANOVA}=0.002$) (Tablo 4.3).

Kontrol grubu ile kontrol + U vitamini verilen grubun GR aktivite değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında kontrol + U vitamini grubunun GR aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($P<0.05$) (Tablo 4.3).

Kontrol grubu ile epilepsi oluşturulan sıçanların lens GR aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunun GR aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($P<0.05$) (Tablo 4.3).

Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun GR aktivitelerinin birbirleri ile karşılaştırılması sonucu epilepsi + U vitamini grubunun GR aktivitesinin epilepsi grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($P<0.05$) (Tablo 4.3).

Elde edilen verilere göre dört grubun GST aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($P_{ANOVA}=0.014$) (Tablo 4.3).

Kontrol grubu ile epilepsi oluşturulan grubun GST aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunun GST aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı belirlendi ($P<0.05$) (Tablo 4.3).

Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun GST aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi + U vitamini grubunun GST aktivitesinin epilepsi grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($P<0.05$) (Tablo 4.3).

Lens AR ve SDH aktiviteleri Tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4.4: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait AR ve SDH aktivite değerleri.

Gruplar	AR (U/mg protein)*	SDH (U/mg protein)*
Kontrol	0.56 ± 0.07	3.33 ± 2.34
Kontrol + U Vitamini	0.16 ± 0.12	6.79 ± 0.73
Epilepsi	0.66 ± 0.08	7.10 ± 1.93 ^b
Epilepsi + U Vitamini	0.25 ± 0.13 ^a	1.98 ± 1.84 ^a
P_{ANOVA}	0.009	0.003

*Ortalama ± Standart Sapma

^aP<0.05 epilepsi grubuna göre

^bP<0.05 kontrol grubuna göre

Tüm grupların AR aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (P_{ANOVA}= 0.009) (Tablo 4.4).

Kontrol grubu ile epilepsi grubunun AR aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırıldığında AR aktivitesinin epilepsi grubunda arttığı saptandı (Tablo 4.4).

Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun AR aktiviteleri birbirleri ile karşılaştırılması sonucu epilepsi + U vitamini grubunun AR aktivitesinin epilepsi grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü (P<0.05) (Tablo 4.4).

Dört grubun SDH değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (P_{ANOVA}= 0.003) (Tablo 4.4).

Kontrol grubu ile epilepsi oluşturulan sıçanların SDH değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunun SDH değerinin anlamlı olarak arttığı görüldü (P<0.05) (Tablo 4.4).

Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun SDH değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması sonucu epilepsi + U vitamini grubunun SDH değerlerinin anlamlı olarak azaldığı görüldü (P<0.05) (Tablo 4.4).

Lens AOPP değerleri Tablo 4.5'te verildi.

Tablo 4.5: Kontrol ve deney grubu sıçanların lens dokusuna ait AOPP değerleri.

Gruplar	AOPP (pmol/mg protein)*
Kontrol	0.09 ± 0.02
Kontrol + U Vitamini	0.12 ± 0.04
Epilepsi	0.14 ± 0.02 ^a
Epilepsi + U Vitamini	0.07 ± 0.03 ^b
P_{ANOVA}	0.007

*Ortalama ± Standart Sapma

^aP<0.05 kontrol grubuna göre

^bP<0.05 epilepsi grubuna göre

Dört grubun lens AOPP değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması sonucu gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (P_{ANOVA}=0.007) (Tablo 4.5).

Kontrol grubu ile epilepsi oluşturulan sıçanların lens AOPP değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında epilepsi grubunun AOPP değerinin anlamlı olarak arttığı görüldü (P<0.05) (Tablo 4.5).

Epilepsi grubu ile epilepsi + U vitamini grubunun lens AOPP değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması sonucu epilepsi + U vitamini grubunun AOPP değerlerinin anlamlı olarak azaldığı görüldü (P<0.05) (Tablo 4.5).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi nöbeti, beynin doğal aktivitesinin, sinir hücrelerinde geçici olarak oluşan anormal elektriksel aktivite sonucu bozulması ile meydana gelen klinik bir durumdur. Kendini epileptik nöbetler ile gösteren epilepsi, halk arasında “Sara Hastalığı” olarak bilinmektedir.

Yaygın olarak görülen bir hastalık olan epilepsinin, ülkemizde görülme sıklığı dünyada olduğu gibi %0.5 ile %1 arasındadır. Epilepsi hastalığının görülme oranını açısından kadın ve erkekler arasında herhangi bir farklılık söz konusu değildir.

Her yaşta ortaya çıkabilen bir hastalık olan epilepsinin ilk 16 yaşa kadar ve 65 yaşından sonra görülme sıklığı oranı artmaktadır. Çocuklarda 16 yaşa kadar en sık görülen nörolojik bir hastalıktır.

Epilepsi için genetik yatkınlıktan başka risk faktörleri, alkol, beyin tümörleri, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve travmatik kafa yaralanmalarıdır. Ayrıca gebelikte maruz kalınan radyasyon ve alınan çeşitli ilaçlar, enfeksiyon hastalıkları, zor doğum ve beynin oksijensiz kalması gibi sorunlar epilepsiye neden olabilmektedir. Bu hastalığın tedavisinde çeşitli antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır. Antiepileptik ilaçlar epilepsiyi engellemezler, sadece etki ettikleri sürece nöbetleri azaltabilirler. Bu hastalığın tedavisinde fenobarbital, fenitoin, primidon, oksikarbazepin, topiramet, valproik asit gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların kısmen kusma, ateş, kızarıklık, algılamada bozukluk, lökopeni gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Antiepileptik ilaçlardan olan VPA ile Biyokimya Anabilim Dalımızda sıçanlarda karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve lens dokusunda hasar oluşturulmuştur (Cakmak ve Yanardag, 2015; Emekli-Alturfan ve diğ., 2015; Oktay ve diğ., 2015; Gezginci-Oktayoglu ve diğ., 2016). Bu hasarın önlenmesi ile sıçanlara uygun dozda U vitamini (Sokmen ve diğ., 2012; Tunali ve diğ., 2015; Gezginci-Oktayoglu ve diğ., 2016; Oktay ve diğ., 2018), bitki ekstraktları (Jassim, 2013; Ibrahim ve diğ., 2017) verilmiştir. Verilen bu koruyucu maddelerin VPA’ nın oluşturduğu hasarı önlediği görülmüştür. Çalışmamızda ise pentilentetrazol ile deneysel epilepsi oluşturulan sıçanların lens dokusunda oluşturulan hasarın U vitamini verilmesi ile koruyucu etkisi olup olmadığı araştırılacaktır.

Deneysel epilepsi modellerinde oksidatif stresin arttığı ve buna bağlı olarak dokularda hasar oluştuğu belirtilmektedir (Gluck ve diğ., 2000; Gupta ve diğ., 2003; Vinogradova, 2004; Bayrak, 2015).

Glutasyon (GSH) başta karaciğer, dalak, böbrek, lens, lökosit ve eritrositlerde bulunan nonprotein yapısındaki bir tripeptittir (Anderson ve Meister, 1989). Yapısında tiyol grupları bulunması nedeni ile GSH antioksidan özellik gösterir (Rushworth ve Megson, 2014). Bazı kimyasal maddeler, ilaçlar ve çevre ortamındaki kimyasal maddeler lens antioksidan sisteminin hasar görmesine neden olurlar. Çeşitli doku hasarlarında ve çeşitli hastalıklarda glutasyon miktarlarında azalma olduğu görülmüştür. VPA ile oluşturulan lens hasarı (Tunali ve diğ., 2015) ile karaciğer hasarında (Sokmen ve diğ., 2012; Cakmak ve Yanardag, 2015) GSH düzeyinin azaldığı bulunmuştur. Sıçanlarda PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde beyin GSH düzeyinin azaldığı, ferulik asit verildiğinde GSH düzeyinin arttığı Hassanzadeh ve diğ (2017) tarafından ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda bu çalışmalara uygun olarak, PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde lenste GSH düzeyinin azaldığı, U vitamini verilmesi ile GSH değerinin arttığı saptanmıştır. U vitamininin lenste oluşan hasarı önlediği ileri sürülebilir.

CAT, SOD reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan savunma sistemini oluşturan enzimlerdendir (Weydert ve Cullen, 2010). SOD, antioksidan savunma sisteminde ilk enzimdir. Süperoksit anyonun hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü katalize eder ve böylece süperoksit radikalının zararlı etkisini azaltan antioksidan bir enzimdir. Epilepsi hastalarında ve deneysel olarak oluşturulan epilepsi modellerinde serum ve doku antioksidan enzim sisteminin azaldığı veya arttığı belirtilmektedir (Verrotti ve diğ., 2002; Peker ve diğ., 2009; Saad ve diğ., 2014; Prasad ve diğ., 2017; Xia ve diğ., 2018; Beltrán-Sarmiento ve diğ., 2018).

Tambe ve diğ. (2016)'nin farelerde PTZ ile oluşturdukları epilepsideki beyin hasarı çalışmalarında beyin CAT, SOD aktivitelerinin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır. Epilepsili farelere koruyucu olarak bisiklik monoterpen olan Borneal verdiklerinde CAT ve SOD aktivitelerinin azaldığı saptanmıştır (Tambe ve diğ., 2016).

Obay ve diğ. (2008), PTZ ile oluşturdukları epilepsi modelinde beyinde SOD, CAT aktivitelerinin azaldığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda ise epilepsi oluşturduğumuz sıçanların lenslerinde CAT ve SOD aktivitesinin arttığı bulunmuştur. U vitamini uygulamasıyla artmış olan CAT ve SOD aktivitelerinin lens dokusunda azaldığı görülmüştür. CAT ve SOD aktivitelerinin azalması bize lenste oluşan hasarın önlendiğini göstermektedir.

Glutatyona bağlı enzimler antioksidan özellik nedeni ile organizmada oluşan hasarları önlemede önemli role sahiptirler. Glutasyon peroksidaz enzimi peroksitlerin zehirsizleştirilmesinde önemli bir role sahiptir. PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde deney hayvanlarında GPx aktivitelerinin azaldığı ve buna bağlı olarak serbest radikallerin miktarında artış olduğu İlhan ve diğ. (2005,a,b) tarafından belirtilmiştir. PTZ ile epilepsi oluşturulan sıçanların beyin dokusunda GPx aktivitelerinde artış olduğu (Bayrak, 2015), U vitamini uygulanması ile GPx aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (Bayrak, 2015).

Çalışmamızda lens dokusunda GPx aktivitesinde artış olduğu görülmüş ve U vitamini verilmesiyle GPx aktivitesinin azaldığı saptanmıştır.

GR glutasyon metabolizması ile ilgili enzimlerden biridir. Pilocarpin ile oluşturulan epilepsili sıçanların dokularında GR enzim aktivitesinin azaldığı naringenin verildiğinde enzim aktivitesinin arttığı saptanmıştır (Shakeel ve diğ., 2017). Çalışmamızda GR aktivitesinin PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde lens dokusunda arttığı saptanmıştır. U vitamini verilmesi ile artmış olan GR aktivitesinin azaldığı bulunmuştur.

Serbest radikallerin düzeylerini meydana getirdikleri hasarı azaltmak için organizmada birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Antioksidanlar bu serbest radikalleri azaltmada etkili sistemlerdendir. GST, organizmada zehirli maddelerin ve çeşitli ilaçların zehirsizleştirilmesinden sorumlu antioksidan bir enzimdir (Tekeli ve Bildik, 2016). Çalışmamızda lens dokusunda GST enzim aktivitesinin arttığı ve U vitamini verilmesi ile azaldığı saptanmıştır.

Aldoz redüktaz (AR) enzimi poliol yolunun ilk enzimidir. Oksidoredüktaz sınıfı bir enzim olup monosakkarit gibi karbonil grubuna sahip bileşiklerin alkole çevrilmesinden sorumludur (Petrash, 2004). Toksik yapıdaki aldehitleri inaktif olan alkollere indirger (Brownlee, 2005). Aldoz redüktaz enzimi, lens, retina, periferik sinirler, karaciğer, kalp, testis, böbrek, böbrek üstü bezi ve çeşitli üreme organlarında bulunur (Tanimoto ve diğ., 1998).

VPA gibi toksik maddeler verilmesi ile (Tunali ve diğ., 2015) ve şeker hastalığında AR enziminin dokularda arttığı görülmüştür (Xu ve diğ., 2018; Chang ve diğ., 2019; Derakhshanian ve diğ., 2019). Ayrıca çeşitli dokularda ekstrahepatik detoksifikasyonu olarak da AR enzimi görev yapmaktadır (Srivastava ve diğ., 2005). AR enzimi steroidler, katekolaminler ve fosfolipidlerin katabolizmasında üretilen biyojenik aldehitlerin indirgenmesinde de önemli rol oynar (Wermuth, 1982,1983).

Tunali ve diğ. (2015) tarafından yapılan çalışmada VPA verilen sıçanların lens dokusunda AR aktivitelerinin arttığı ileri sürülmüştür. (Alabak, 2016) tarafından yapılan bir çalışmada U vitamini verilmesi ile ve (Tunali, 2014) tarafından yapılan diğer bir çalışmada B₆ vitamininin verilmesi ile lenste artan AR aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. AR aktivitesinin azalması, lens hasarının önlendiğini göstermektedir. Soyasaponinlerinin (Balestri ve diğ., 2019), flavonoidlerin (Patil ve diğ., 2019), fenolik bileşiklerinin (Demir ve diğ., 2017), polifenollerin (Spinola ve diğ., 2019) ve B₆ vitamininin (Ramos ve diğ., 2019) AR inhibitörü olduğu literatürde bildirilmiştir. Aldoz redüktaz enzimi pek çok kanser hücresinde aşırı miktarda sentezlenmektedir. Göğüs, ovaryum, rektal ve servikal tümörlerde AR enziminin aktivitesi artmaktadır (Saraswat ve diğ.,2006; Tammali ve diğ., 2019; Shukla ve diğ., 2017).

Çalışmamızda epilepsi oluşturulan sıçanlarda AR aktivitesinin arttığı, U vitamininin verilmesi ile azaldığı saptanmıştır. AR aktivitesindeki azalma lenste oluşan hasarın önlendiğini bize göstermektedir.

Sorbitol dehidrojenaz, sorbitolün fruktoza dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Sorbitol dehidrojenaz (SDH) organizmada, böbrek, lens, karaciğer, testis gibi dokularda bulunmaktadır.

Enfeksiyonlarda, toksik hepatitlerde, hipoksiye bağlı karaciğer hasarında, sirozda, diyabette, testis hasarında serumda SDH aktivitesi artar. Sıçanlarda SDH ile oluşturulan diyabette lenste AR ve SDH aktivitesinin arttığı Khorsand ve diğ. (2016) tarafından saptanmıştır. Fenolik bileşiklerin, flavonoidlerin (Mohammad ve diğ., 2017), U vitamininin, B₆ vitamininin poliol enzimlerini inhibe ettiği literatürde belirtilmektedir (Tunali ve diğ., 2015; Aslan ve Beydemir, 2017). Çalışmalarımızda lens dokusunda SDH aktivitesinin epilepsi grubunda arttığı, U vitamini verilmesi ile azaldığı saptanmıştır. Lens SDH aktivitesinin artması lens dokusunun bozulduğunu, U vitamini verilmesi ile lens hasarının önlendiğini bize göstermektedir.

Organizmada çeşitli hastalıklarda oksidatif stres vücudun doğal antioksidan sistem kapasitesini arttırmaktadır. Buna bağlı olarak protein oksidasyonu oluşmakta ve AOPP oluşumu meydana gelmektedir (Özgün ve diğ., 2010; Chekaoui ve diğ., 2018; Fernández-Espejo, 2019; Sateesh ve diğ., 2019; Zuo ve diğ., 2019). Okside duruma gelmiş olan proteinlerde normal fonksiyonlarda azalma meydana gelmektedir.

Arslan ve diğ. (2019) penisilinle oluşturulan epilepside beyin dokusunda AOPP değerlerinin arttığını ileri sürmüşlerdir. Bu bulguya uygun olarak, çalışmamızda PTZ ile oluşturduğumuz lens hasarında da AOPP değerlerinin arttığı bulunmuştur. Artmış olan AOPP değerlerinin U vitamini verilmesi ile azaldığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde U vitamininin lens üzerinde koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. U vitamininin lens dokusu üzerindeki koruyucu etkisinin araştırılması, epilepsi hastalarında da oluşabilecek komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayabileceği ileri sürülebilir.

KAYNAKLAR

- Aebi, H., 1984, Catalase in vitro, *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
- Akdağ, G., İlhan Algın, D., Erdinç, O.O., 2016, Epilepsi, *Osmangazi Journal of Medicine*, 38, 35-41.
- Akkuş, İ., 1995, *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, Mimoza Yayınevi, Konya.
- Ak Sonat, F., 2009, Hayvanlarda epilepsi, *Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 28, 47-52.
- Alabak, H., 2016, *Valproik Asit ile Oluşturulan Lens Hasarına Edaravon'un Etkileri*, Yüksek Lisans Tezi İstanbul Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı.
- Amoore, J.E., Bartley, F., Heyningen, R., 1959, Disturbution of sodium and potassium within cattle lens, *Journal of Biochemistry*, 52, 126-133.
- Anderson, M.E, Meister, A., 1989, Glutathione monoesters, *Analytical Biochemistry*, 183, 16-20.
- Arslan, G., Avci, B., Kocacan, S.E., Rzayev, E., Ayyildiz, M., Agar, E., 2019 The interaction between P2X7Rs and T-type calcium ion channels in penicillin-induced epileptiform activity, *Neuropharmacology*, 149, 1-12.
- Asconape, J.J., 2010, The selection of antiepileptic drugs fort he treatment of epilepsy in children and adults, *Neurologic Clinics*, 28, 843-852.
- Aslan, H.E., Beydemir, Ş., 2017, Phenolic compounds: The inhibition effect on polyol pathway enzymes, *Chemico- Biological Interactions*, 266, 47-55.
- Augspurger, N.R., Scherer, C.S., Garrow, T.A., Baker, D.H., 2005, Dietary S-methylmethionine, a component of foods, has choline-sparing activity in chickens, *The American Society for Nutritional Sciences*, 135, 1712-1717.
- Aydemir, B., Karadağ Sarı, E., 2009, Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi, *Kocatepe Veterinary Journal*, 2, 56-60.
- Badaway, R.A.B., Harvey, A.S., Macdonald, R.A.L., 2009, Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy – Part 1, *Journal of Clinical Neuroscience*, 16, 355-365.
- Balestri, F., De Leo, M., Sorce, C., Cappiello, M., Quattrini, L., Moschini, R., Pineschi, C., Braca, A., La Motta, C., Da Settimo, F., Del-Corso, A., Mura, U., 2019, Soyasaponins from Zolfino bean as aldose reductase differential inhibitors, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34, 350-360.
- Barber, D.A., Harris, S.R., 1994, Oxygen free radicals and antioxidants, *American Pharmacy*, 34, 26-35.

- Baretto, O.C., Beutler, E., 1975, The sorbitol-oxidizing enzyme of red blood cells, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 85, 645-649.
- Baslo, B., Gürses, C., 2008, Merrit's Neurology, Güneş Kitabevleri, İstanbul.
- Bast, A., Goris, R.J.A., 1989, Oxidative stress, biochemistry and human disease, *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 11, 199-206.
- Bayrak, G., 2015, *Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epilepsiye U Vitamininin Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı.
- Bazyan, A.S., Zhulin, V.V., Karpova, M.N., 2001, Long-term reduction of benzodiazepine receptor decrease in the rat cerebellum by acute seizures and kindled its recovery six months later by a pentylenetetrazole challenge, *Brain Research*, 888, 212-220.
- Behr, C., Goltzene, M.A., Kosmalski, G., Hirsch, E., Ryvlin, P., 2016, Epidemiology of epilepsy, *Neuroepidemiology*, 172, 27-36.
- Beltrán-Sarmiento, E., Arregoitia-Sarabia, C.K., Floriano-Sánchez, E., Sandoval-Pacheco, R., Galván-Hernández, D.E., Coballase-Urrutia, E., Carmona-Aparicio, L., Ramos-Reyna, E., Rodríguez-Silverio, J., Cárdenas-Rodríguez, N., 2018, Effects of valproate monotherapy on the oxidant-antioxidant status in mexican epileptic children: a longitudinal study, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1-10.
- Bengisu, Ü., 1990, *Göz Hastalıkları*, Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş., İstanbul, s.10, 118-132, 208.
- Beutler, E., 1971, Red cell metabolism, *A Manuel of Biochemical Methods*, 12th Academic Press., London, 68-70.
- Beutler, E., 1975, *Glutathione in Red Cell Metabolism a Manual of Biochemical Methods* .2nd Ed. New York, Grune and Stratton, 112-114.
- Bhuyan, K.C., Bhuyan, D.K., Podos, S.M., 1991, Free radical enhancer xenebiotic is an inducer of cataract in rabbit, *Free Radical Research Communications*, 12-13, 609-620.
- Biobizhayev, A.M., Costa, B.E., 1994, Lipid peroxide and reactive oxygen species generating systems of the crystalline lens, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1225, 326-337.
- Boerhaave, H., 1761, *Praelectiones Academicae de Morbis Nervorum*, Leiden: Apud Petrum Van der Eyk and Cornelium de Pecker, p.834.
- Borazan, M., Doğanay, S., 2003, *Sodyum Selenitle Oluşturulan Deneysel Katarakt Modelinde Resveratrolün Etkisi*, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
- Brownlee, M., 2005, The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism, *Diabetes*, 54, 1615-1625.
- Cakmak, N.H., Yanardag, R., 2015, Edaravone, a free radical scavenger, protects liver against valproic acid induced toxicity, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 80, 627-637.

- Chang, K.C., Shieh, B., Petrash, J.M., 2019, Role of aldose reductase in diabetes- induced retinal microglia activation, *Chemico-Biological Interactions*, 302, 46-52.
- Cheeseman, K.H., 1993, Mechanisms and effects of lipid peroxidation, *Molecular Aspects of Medicine*, 14, 191-197.
- Chekaoui, A., Lahmar, K., Belguendouz, H., Mazari, F., Terahi, M., Hakem, D., Youinou, P., Touil-Boukoffa, C., 2018, Increased IL-1 β levels are associated with an imbalance of "oxidant/antioxidant" status during Behçet's disease, *European Cytokine Network*, 29, 95-102.
- Chen, G., Bohner, B., Ensor, C.R., 1954, Evaluation of five methods for testing anticonvulsant activities, *Experimental Biology and Medicine*, 87, 334-339.
- Cnubben, N.H.P., Rietjens, I.M.C.M., Wortelboer, H., Van-Zanden, J., Van Bladeren, P.J., 2001, The interplay of glutathione related processes in antioxidant defense, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10, 141- 152.
- Cotlier, E., 1987, *The lens*, Adler's physiology of the eye, In: Moses, R.A., Hart, W.M. (ed), The CV mosby company st. louis, Washington, Toronto, 268-290.
- Cullen, W., 1791, *First Lines of the Practice of Physic*, Edinburg: Bell & Bradfute and William Creech.
- Danysh B.P., Melinda, K.D., 2009, The lens capsule, *Experimental Eye Research*, 88, 151-164.
- Delikbaş, N., Özçankaya, R., 1995, Serbest radikaller, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2, 11-17.
- Demir, Y., Işık, M., Gülçin, İ., Beydemir, Ş., 2017, Phenolic compounds inhibit the aldose reductase enzyme from the sheep kidney, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31, e21936.
- Derakhshanian, H., Djazayeri, A., Javanbakht, M.H., Eshraghian, M.R., Mirshafiey, A., Zarei, M., Alvandi, E., Djalali, E., Djalali, M., 2019, The effect of vitamin D on cellular pathways of diabetic nephropathy, *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, 2019-7, 2017-222.
- Dündar, Y., Aslan, R., 1999, Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller, antioksidanlar, *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi*, 2, 134-142.
- Dykema, R.W., Goodache, C.J., Phillips, R.W., 1986, Johnstan's Modern Practice in Fixed Prosthodontics, 4.th.ed, *W.B. Saunders Company Philadelphia*, 356-363.
- Emekli-Alturfan, E., Alev, B., Tunali, S., Oktay, S., Tunali-Akbay, T., Ozturk, L.K., Yanardag, R., Yarat, A., 2015, Effects of edaravone on cardiac damage in valproic acid induced toxicity, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 45, 166-172.
- Emre, M., 2013, *Nöroloji Temel Kitabı*, Güneş Kitabevleri, Ankara, ISBN: 9789752774339.

- Erdinç, O., 2013, *Epilepside Tedavi Prensipleri*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Erol, K., Erdinç, O., Özdemir, G., 1995, The effects of ondansetron (GR38032F) on pentylenetetrazol and electroconvulsive seizures, *Journal of Health Science*, 7, 84-89.
- Espinosa Javel, C., Toledano, R., Aledo Serrano, A., Garcia Morales, I., Gil Nagel, A., 2018, Epidemiological profile of epilepsy in low income populations, *Seizure*, 56, 67-72.
- Everett, G.M., Richards, R.K., 1944, Comparative anticonvulsive action of 3,5,5-trimethyloxazolidine-2,4-dione (tridione), dilantin and phenobarbital, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 81, 402-407.
- Eyzaguirre, C., Lilienthal, J.L., 1949, Veratric Effects of Pentamethylenetetrazol(metrazol) and 2,2-bis(p-chlorophenyl) 1, 1, 1 trichloroethane (DDT) on mammalian neuromuscular function, *Proceedings of The Society of Experimental Biology and Medicine*, 70, 272.
- Fernández-Espejo, E., 2019, Is there a halo-enzymopathy in Parkinson's disease?, *Neurologia*, DOI: 10.1016/j.nrl.2018.12.008.
- Fielding Hejtmancik, J., Shiels, A., 2015, *Overview of the Lens*, Progress in Molecular Biology and Translational Science, 134, 119-127, ISSN 1877-1173.
- Fielding Hejtmancik, J., Amer Riazuddin, S., Mc Greal, R., Liu, W., Cvekl, A., Shiels, A., 2015, *Lens Biology and Biochemistry*, Progress in Molecular Biology and Translational Science, 134, 169-201, ISSN 1877-1173.
- Freilich, M., Duncan, J.P., Meiers, J.C., Goldberg, A.J., 1999, Vorimpragnierte glasfa serverstärkte brücken, Teil 1: Grundlagen konventinelle brücken und inlaybrücken, *Quintessenz*, 50, 45-53.
- Fritsch, G., Hitzig, E.U., 1870, Ueber die elektrische Erregbarkeit des Großhirns, *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*, 37, 300-332.
- Gessler, N.N., Kharchenko, L.I., Pavlovskaja, T.E., Bykhovskii V.I., 1996, Radiation-protective effect of S-methylmethionine (vitamin U), *Prikladnaia Biokhimiia I Mikrobiologiia*, 32, 666-668.
- Gezginci-Oktayoglu, S., Turkyilmaz, I.B., Ercin, M., Yanardag, R., Bolkent, S., 2016, Vitamin U has a protective effect on valproic acid-induced renal damage due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties, *Protoplasma*, 253, 127-135.
- Gluck, M.R., Jayatilleke, E., Shaw, S., Rowan, A.J., Haroutunian, V., 2000, CNS oxidative stress associated with the kainic acid rodent model of experimental epilepsy, *Epilepsy Research*, 39, 63-71.
- Gupta, Y.K., Veerendra Kumar, M.H., Srivastava, A.K., 2003, Effect of Centella asiatica on pentylenetetrazole-induced kindling, cognition and oxidative stress in rats, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 74, 579-585.

- Habig, W.H., Jacoby, W.B., 1981, Assay of differentiation on glutathione-S-transferase, *Methods in Enzymology*, 77, 398-405.
- Hassanzadeh, P., Arbabi, E., Atyabi, F., Dinarvand, R., 2017, Ferulic acid exhibits antiepileptogenic effect and prevents oxidative stress and cognitive impairment in the kindling model of epilepsy, *Life Science*, 179, 9-14.
- Hayman, S., Kinoshita, J.H., 1965, Isolation and properties of lens aldose reductase, *Journal of Biological Chemistry*, 240, 877-882.
- Hintze, J.L., 1986, Number Cruncher Statistical System Copyright C, 865, East 400, North Kaysville, Utah, 84037, 801, 546-0445.
- Hipocrates, 1950, The Sacred Disease, In: Chadwich, J., Mann, W.N., Oxford: Blackwell.
- Ibrahim, M.A., Abdel-Karim, R.I., Tamam, H.G., Mohamed, A.A., Wani, F.A., 2017, Protective effect of silymarin and ascorbic acid in valproic acid induced hepatic toxicity in male albino rats, *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 25, 33-49.
- Ichikawa, T., Ito, Y., Saegusa, Y., Iwai, T., Goso, Y., Ikezawa, T., Ishihara, T., 2009, Effects of combination treatment with famotidine and methylmethionine sulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24, 488-492.
- Ilhan, A., Aladag, M.A., Kocer, A., Boluk, A., Gurel, A., Armutcu, F., 2005a, Erdosteine ameliorates PTZ-induced oxidative stress in mice seizure model, *Brain Research Bulletin*, 65, 495-499.
- Ilhan, A., Gurel, A., Armutcu, F., Kamisli, S., Iraz, M., 2005b, Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylentetrazol-induced kindling in mice, *Neuropharmacology*, 49, 456-464.
- Isler, H., Wills, T., 1965, Ein Wegbereiter der modernen Medizin, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1621-1675.
- Jackson, J.H., 1870, A study of convulsions, *Transactions of the Saint Andrews Medical Graduates Association*, 3, 162-204.
- Jander, G., Joshi, V., 2010, Recent progress in deciphering the biosynthesis of aspartate-derived amino acids in plants, *Molecular Plant*, 3, 54-65.
- Jassim, A.M., 2013, Protective effect of petro selinum crispum(parsley)extract on histopathological changes in liver kidney and pancreas induced by sodium valproate- in male rats, *Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences*, 4, 20-27.
- Jesberger, J.A., Richardson, J.S., 1991, Oxygen free radicals and brain dysfunction, *International Journal of Neuroscience*, 57, 1-17.

- Jomova, K., Valko, M., 2011, Advances in metal-induced oxidative stress and human disease, *Toxicology*, 283, 65-87.
- Karel, F., Aslan, B.S., 2010, *Lens*, Temel Göz Hastalıkları, In: Aydın, P., Akova, P.A., Güneş Kitabevi, Ankara, 347-397.
- Khan, B.B., Alquier, T., Carling, D., Hardie, D.G., 2005, AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism, *Cell Metabolism*, 1, 15-22.
- Khorsand, M., Akmali, M., Sharzad, S., Beheshtitabar, M., 2016, Melatonin reduces cataract formation and aldose reductase activity in lenses of streptozotocin-induced diabetic rat, *Iranian Journal of Medical Sciences*, 41, 305-313.
- Kılınç, K., Kılınç, A., 2002, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33, 110-118.
- Kim, W.S., Yang Y.J., Min, H.G., Song, M.G., Lee J.S., Park, K.Y., Kim, J.J., Sung, J.H., Choi, J.S., Cha, H.J., 2010, Accelerated wound healing by s-methylmethionine sulfonium: Evidence of dermal fibroblast activation via the ERK1/2 pathway, *Pharmacology*, 85, 68-76.
- Kim, W.S., Seo, H.M., Kim, W.K., Choi, J.S., Kim, I., Sung, J.H., 2015, The photoprotective effect of s-methylmethionine sulfonium in skin, *International Journal of Molecular Science*, 16, 17088-17100.
- Kim, K.T., Kim, J.S., Kim, M.H., Park, J.H., Lee, J.Y., Lee, W., Min, K.K., Song, M.G., Choi, C.Y., Kim, W.S., Oh, H.K., Kim, D.D., 2017, Effect of enhancers on in vitro and in vivo skin permeation and deposition of S-methyl-L-methionine, *Biomolecules Therapeutics*, 25, 434-440.
- Kirkman, H.N., Galiano, S., Gaetani, G.F., 1987, The function of catalase-bound NADPH, *The Journal of Biological Chemistry*, 262, 660-666.
- Kluger, G., Kudernatsch, V., 2009, St. Valentine- patron saint of epilepsy: Illustrating the semiology of seizures over the course of six centuries, *Epilepsy and Behavior*, 14, 219-225.
- Kopinski, J.S., Fogarty, R., McVeigh, J., 2007, Effect of s-methylmethionine sulphonium chloride on oesophagogastric ulcers in pigs, *Australian Veterinary Journal*, 85, 362-367.
- Körber, K., Körber, S., Ludwig, K., 1996, Experimentelle untersuchungen über den versteinfungseffekt von faserverstärkten brückeng erüsten Vectris nach vollbiendung mit ceramere Targis, *Ouintessenz Zahntech*, 22, 1343-1354.
- Kruchinina, T.V., Makhova, A.A., Shikh, E.V., Drozdov, V.N., 2018, S-methylmethionin (vitamin U): experimental studies and clinical perspective, *Voprosy Pitaniia*, 87, 70-76.

- Kurt, A.N., 2012, *Valproik Asit veya Karbamazepin Kullanan Epilepsili Çocuk Hastalarda Oksidatif Stres ve Karnitin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması*, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen Hauser, W., Mathern, G., French, J., 2010, Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies, *Epilepsia*, 51, 1069-1077.
- Labat, R., 1951, *Traite' Akkadien de Diagnostics et Pronostics me' dicaux*, In: Paris : Académie internationale d'histoire de sciences ; Leiden, Ed. Brill, E.J.
- Lamberty, Y., Klitgaard, H., 2000, Consequences of Penthylenetetrazole kindling on spatial memory and emotional responding in the rat, *Epilepsy and Behavior*, 1, 256-261.
- Lee, N.Y., Park, K.Y., Min, H.J., Song, K.Y., Lim, Y.Y., Park, J., Kim, B.J., Kim, M.N., 2012, Inhibitory effect of vitamin U (S-Methylmethionine sulfonium chloride) on differentiation in 3T3-L1 pre-adipocyte cell lines, *Annals of Dermatology*, 24, 39-44.
- Lerman, S., 1992, Free radical damage and defence mechanism in the ocular lens, *Lens and Eye Toxicity Research*, 9, 9-24.
- Limon-Pacheco, J., Gonsebatt, M.E., 2009, The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress, *Mutation Research*, 674, 137-147.
- Lipourllis, D., 1968, The Suffix in Presocratic Philosophy and in the Hippocratic Corpus, Thessaloniki, Aristotle University.
- Lowry, O.H., Rosebrough, H.J., Farr, A.L., Randall, R.J., 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265-275.
- Marangoz, C., 1997, Deneysel epilepsi modelleri, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 14, 147-186.
- Mizuno, A., Shumiya, S., Toshima, S., Nakano, T., 1992, Alteration of the lens disulfide bonds in newly developed hereditary cataract rat, *Japanese Journal of Ophthalmology*, 39, 417-425.
- Miller, J.W., McKeon, A.C., Ferrendelli, J.A., 1987, Functional anatomy of pentylenetetrazol and electrochock seizure in the rat brainstem, *Annals of Neurology*, 22, 615-621.
- Mohammad, F.E., Hasan, W.A., Mohamed, E.G., 2017, Natural antioxidant flavonoids in formalin- induced mice paw inflammation; inhibition of mitochondrial sorbitol dehydrogenase activity, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31, e21896.
- Moncada, S., Palmer, R.M., Higgs, E.A., 1991, Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology, *Pharmacological Reviews*, 43, 109-142.

- Mylorie, A.A., Collins, H., Umbles, C., et al., 1986, Erythrocyte SOD activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 82, 512-520.
- Navarro, A., Boveris, A., 2004, Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging, *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287, 1244-1249.
- O'Dwyer, P., 2008-2009, *Lens ve Katarakt*, The Eye M.D Association, American Academy of Ophthalmology, Güneş Kitabevi, Ankara, 11, 5-9.
- O' Leary, J., Goldring, S., 1976, Science and epilepsy, *Neuroscience gains in epilepsy research*, New York, Raven Press.
- Obay, B.D., Taşdemir, E., Tümer, C., Bilgin, H., Atmaca, M., 2008, Dose dependent effects of ghrelin on pentylene-tetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model, *Peptides*, 29, 448-455.
- Oktaç, S., Turkyılmaz, I. B., Kaya, S., Akyuz, S., Yanardag, R., Yarat, A. 2018, Effects of combination treatment of amiodarone and vitamin U rat gingiva, *Indian Journal of Experimental Biology*, 56, 759-762.
- Oktaç, S., Alev, B., Tunali, S., Emekli-Alturfan, E., Tunali-Akbay, T., Koc-Ozturk, L., Yanardag, R., Yarat, A., 2015, Edaravone ameliorates the adverse effects of valproic acid toxicity in small intestine, *Human and Experimental Toxicology*, 34, 654-661.
- Oktaç, S., Bayrak, G., Alev, B., Ipekci, H., Ustundag, U.V., Turkyılmaz, I.B., Pisiriciler, R., Emekli-Alturfan, E., Tunali-Akbay, T., Yanardag, R., Yarat, A., 2018, The effect of vitamin U on the lung tissue of pentylene-tetrazole-induced seizures in rats, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391, 177-184.
- Olivero, D.K., Furcht, L.T, 1996, Type IV collagen, laminin and fibronectin promote the adhesion and migration of rabbit lens epithelial cells, *Invest Ophthalmology Visual Science*, 34, 2825-2834.
- Öge, E., Baykan, B., 2011, *Nöroloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, ISBN: 978-975-420-805-4.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z., 2015, Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri, *Journal of Clinical Experimental Investigations*, 3, 331-336.
- Özçetin, H., 2003, *Klinik Göz Hastalıkları*, Nobel Tıp Kitabevleri, Nobel Matbaacılık, ISBN: 975-420-260-5.
- Özgün, G.S., Eskiocak, S., Süt, N., 2010, Streptozotosin ile diyabet geliştirilmiş sıçanlarda L-Karnitin protein oksidasyonu üzerine etkisi, *Türk Biyokimya Derneği*, 35, 183-189.
- Özkan, A., Fışkın, K., 2004, Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidant enzimler, *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 14, 52-60.

- Panteliadis, C.P., Vassilyadi, P., Fehlert, J., Hagel, C., 2017, Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century, *Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology*, 39, 457-463.
- Patil, K.K., Meshram, R.J., Barage, S.H., Gacche, R.N., 2019, Dietary flavonoids inhibit the glycation of the lens proteins: implications in the management of diabetic cataract, 3 *Biotech*, 9, 47, DOI: 10.1007/s13205-019-1581-3.
- Peker, E., Oktar, S., Ari, M., Kozan, R., Doğan, M., Cağan, E., Söğüt, S., 2009, Nitric oxide, lipid peroxidation, and antioxidant enzyme levels in epileptic children using valproic acid, *Brain Research*, 1297, 194-197.
- Perucca, E., 1998, Pharmacoresistance in epilepsy, *CNS Drugs*, 10, 171-179.
- Petrash, J.M., 2004, All in the family: aldose reductase and closely related aldo-keto reductases, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61, 737-749.
- Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C., 2008, Free radicals, antioxidants in disease and health, *International Journal of Biomedical Science*, 4, 89-96.
- Pies, N.J., 1990, Biographisches und Bibliographisches aus der Geschichte der Epilepsie, Munchen: R Pflutzner
- Prasad, D.K.V., Satyanarayana, U., Shaheen, U., Prabha, T., Munshi, A., 2017, Oxidative stress in the development of genetic generalised epilepsy: an observational study in southern indian population, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11, BC05-BC08.
- Roche-Vitec, 1990, Vitamin U, *Pig News and Information*, 11, 329-330.
- Racz, I., Paldi, E., Szalai, G., Janta, T., Pal, M., Lasztity, D., 2008, S-methylmethionine reduces cell membrane damage in higher plants exposed to low-temperature stress, *Journal of Plant Physiology*, 165, 1483-1490.
- Ramos, R.J., Albersen, M., Vringer, E., Bosma, M., Zwakenberg, S., Zwartkruis, F., Jans, J.J.M., Verhoeven-Duif, N.M., 2019, Discovery of pyridoxal reductase activity as part of human vitamin B6 metabolism, *Biochimica and Biophysica Acta*, DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.03.019.
- Ranocha, P., McNeil, S.D., Ziemak, M.J., Li, C., Tarczynski, M.C., Hanson, A.D., 2001, The S-methylmethionine cycle in angiosperms: ubiquity, antiquity and activity, *The Plant Journal*, 25, 575-584.
- Reiter, R.J., Melchiorri, D., Sewerynek, E., Poeggeler, B., Barlow-Walden, L., Chuang, J., Ortiz, G.G., Acuna-Castroviejo, D., 1995, A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant, *Journal of Pineal Research*, 18, 1-11.
- Rushworth, G.F., Megson, I.L., 2014, Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits, *Pharmacology and Therapeutics*, 141, 150-159.

- Saad, K., Hammad, E., Hassan, A.F., Badry, R., 2014, Trace element, oxidant, and antioxidant enzyme values in blood of children with refractory epilepsy, *The International Journal of Neuroscience*, 124, 181-186.
- Salim, A.S., 1992, Role of sulfhydryl-containing agents in the healing of erosive gastritis and chronic ulceration in the rat, *Journal of Pharmacological Sciences*, 81, 70-73.
- Salim, A.S. 1993, Sulfhydryl-containing agents in the treatment of gastric bleeding induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Canadian Journal of Surgery*, 36, 53-58.
- Saraswat, M., Mrudula, T., Kumar, P.U., Suneeth, A., Rao, T.S., Srinivasulu, M. And Reddy, G.B., 2006, Overexpression of aldose reductase in human cancer tissues, *Medical Science Monitor*, 12, 525-529.
- Sateesh, R., Rao Bitla, A.R., Budugu, S.R., Mutheeswariah, Y., Narendra, H., Phaneendra, B.V., Lakshmi, A.Y., 2019, Oxidative stress in relation to obesity in breast cancer, *Indian Journal of Cancer*, 56, 41-44.
- Satoh, M.S., 1899, Lindahl T. Enzymatic repair of oxidative DNA damage, *Cancer Research*, 54, 1899-1901.
- Scharfman, H.E., 2015, *Epilepsy, Neurobiology of Brain Disorders*, Academic Press, ISBN: 978-0-12-398270-4, 236-261.
- Seino, M., 2006, Classification criteria of epileptic seizures and syndromes, *Epilepsy Research*, 70, 27-33.
- Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y.S.R., De, B., 2010, Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3, 91-100.
- Sen, S., Chakraborty, R., 2011, The role of antioxidants in human health, American Chemical Society, *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy*, 1, 1-37.
- Seri, K., Amemiya, K., Sugimoto, H., Kato, T., 1979, Effects of s-methylmethionine (vitamin u) on experimental nephrotic hyperlipidemia, *Arzneimittelforschung*, 29, 1517-1520.
- Shakeel, S., Rehman, M.U., Tabassum, N., Amin, U., Mir, M.U.R., 2017, Effect of naringenin (a naturally occurring flavanone) against pilocarpine-induced status epilepticus and oxidative stress in mice, *Pharmacognosy Magazine*, 1, 154-160.
- Shinde, A., Ganu, J., Naik, P., 2012, Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review, *Journal of Dental and Allied Sciences*, 1, 63- 66.
- Shorvon, S.D., 2011, *The Causes of Epilepsy*, In: Shorvon, S.D., Andermann, F., Guerrini, R (ed), Cambridge University Press, Cambridge, ISBN: 978-0521114479, 1-20.
- Shukla, K., Sonowal, H., Saxena, A., Ramana, K.V., Srivastava, S.K., 2017, Aldose reductase inhibitor, fidarestat regulates mitochondrial biogenesis via Nrf2/HO-1/AMPK pathway in colon cancer cells, *Cancer Letters*, 411, 57-63.

- Snell, R.S., Lemp, M.A., 1989, *The eyeball*, Clinical Anatomy of The Eye, Blackwell Scientific, Oxford, ISBN: 9780865420861, 119-194.
- Sokmen, B.B., Tunali, S., Yanardag, R., 2012, Effects of vitamin U (S-methyl methionine sulphonium chloride) on valproic acid induced liver injury in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 50, 3562-3566.
- Spinola, V., Llorent-Martinez, E.J., Castillho, P.C., 2019, Polyphenols of *Myrica faya* inhibit key enzymes linked to type II diabetes and obesity and formation of advanced glycation end-products (in vitro): Potential role in the prevention of diabetic complications, *Food Research International*, 116, 1229-1238.
- Srivastava, S.K., Ramana, K.V., Bhatnagar, A., 2005, Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options, *Endocrine Reviews*, 26, 380-392.
- Straw, R.N., Mitchell, C.L., 1967, The effect of pentylenetetrazol on bioelectrical activity recorded from the cat brain, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 168, 456-466.
- Swaiman, K.S., Ashwal, S., Ferriero, DM., 2005, *Pediatric Neurology Principles and Practice*, New York: Mosby Press, 2005;989-1181.
- Şener, G., Yeğen, B.Ç., 2009, İskemi reperfüzyon hasarı, *Klinik Gelişim Dergisi*, 22, 5-13.
- Tambe, R., Jain, P., Patil, S., Ghumatkar, P., Sathaye, S., 2016, Antiepileptogenic effects of borneol in pentylenetetrazole-induced kindling in mice, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 389, 467-475.
- Tamçelik, N., Özçetin, H., 2004, *Fakomülsifikasyon*, Fikret Özsan Matbaası, İstanbul, 1-30.
- Tammali, R., Saxena, A., Srivastava, S.K., Ramana, K.V., 2019, Expression of concern: Aldose reductase inhibition prevents hypoxia-induced increase in hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) by regulating 26 S proteasome-mediated protein degradation in human colon cancer cells, *Journal of Biochemistry*, 294, 1634.
- Tanimoto, T., Keiko, M., Satoshi, O., Chichiro, Y.N., 1998, Clinical analysis of aldose reductase for differential diagnosis of the pathogenesis of diabetic complication, *Analytica Chimica Acta*, 365, 285-292.
- Tekeli, H., Bildik, A., 2016, Karbon tetraklorür ile oluşturulan karaciğer hasarında glutatyon (GSH) ve glutatyon-S-transferaz (GST) aktivitesi üzerine N-asetil sisteinin etkisi, *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5, 83-87.
- Tissot, D.M., 1770, *Traite' de l'épilepsie: faisant le tome troisieme du traite' des nerfs et de leurs maladies*, In: Didot, P.F., Paris: Didot le june.
- Tulunoglu, Ö., 1999, Serbest radikaller, antioksidanlar ve diş hekimliğindeki rolleri, *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 16, 43- 50.

- Tunali, T., 1996, *Deneyisel Diyabette Deri Proteinlerinin ve Antioksidan Sistem Elemanlarının İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi.
- Tunali, S., 2014, The effects of vitamin B6 on lens antioxidant system in valproic acid-administered rats, *Human and Experimental Toxicology*, 33, 623-628.
- Tunali, S., Kahraman, S., Yanardag R., 2015, Vitamin U, a novel free radical scavenger, prevents lens injury in rats administered with valproic acid, *Human and Experimental Toxicology*, 34, 904-910.
- Turkyilmaz, I. B., Yanardag, R., 2019, Protecting effect of vitamin U against amiodarone-induced hepatic damage via its antioxidative activity, *Bulgarian Chemical Communications*, 51, 20-24.
- Ufaz, S., Galili, G., 2008, Improving the content of essential amino acids in crop plants: goals and opportunities, *Plant Physiology*, 147, 954-961.
- Uğuz, Z., 1993, *Kısa Süreli Akut Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Lens Glutasyonu, Lens Proteinlerinin Non-Enzimatik Glikolizasyonu ve Önemi*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi.
- Urazaeva L.G., 1976, Anti-inflammatory effect of methylmethionine sulfonium chloride (vitamin U), *Farmakologiya I Toksikologiya*, 39, 316-319.
- Uysal, P., 2008, *İlk Kez Afebril Konvülsiyon Geçiren Çocuklarda Etiyolojik ve Prognostik Faktörler*, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Velisek, L., Kusa, R., Kulovana, M., Mares, P., 1990, Excitatory amino acid antagonists and pentylenetetrazol-induced seizures during ontogenesis: I. The effects of 2-amino-7-phosphonoheptanoate, *Life Sciences*, 46, 1349-1357.
- Valko, M., Morris, H., Cronin, M.T., 2005, Metals, toxicity and oxidative stress, *Current Medicinal Chemistry*, 12, 1161-1208.
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., 2006, Free radicals metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1-40.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncola, J., Cronin, M.T.D., Mazura, M., Telser, J., 2007, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44-84.
- Verrotti, A., Basciani, F., Trotta, D., Pomilio, M.P., Morgese, G., Chiarelli, F., 2002, Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy, *Epilepsy Research*, 48, 71-75.

- Vinogradova, L.V., 2004, Audiogenic kindling in WAG/Rij rats: change in behavioral and electrophysiological responses to repetitive short acoustic stimulation, *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I. P. Pavlova*, 54, 638–647.
- Watanabe, T., Ohara, S., Miyazawa, K., Saigenji K., Hotta K., 2000, Augmentative effects of L-cysteine and methylmethionine sulfonium chloride on mucin secretion in rabbit gastric mucous cells, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15, 45-52.
- Weingeist, T.A., Liesegang, T.J., 2000-2001, *Lens and Cataract Anatomy*, American Academy and Ophthalmology, In: Grand, M.G. (ed), Basic and Clinical Science Course, Chapter 1, 5-9.
- Wendel, A., 1981, Glutathione peroxidase, *Methods in Enzymology*, 77, 325-333.
- Wermuth, B., Burgisser, H., Bohren, K., von Wartburg, J.P., 1982, Purification and characterization of human brain aldose reductase, *European Journal of Biochemistry*, 127, 279-284.
- Wermuth, B., Monder, C., 1983, Aldose and aldehyde reductase exhibit isocorticosteroid reductase activity, *European Journal of Biochemistry*, 131, 423-426.
- Weydert, C.J., Cullen, J.J., 2010, Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue, *Nature Protocols*, 5, 51-66.
- White, H.S., Johnson, M., Wolf, H.H., Kupferberg, H.J., 1995, The early identification of anticonvulsant activity: role of the maximal electroshock and subcutaneous pentylenetetrazol seizure models, *Italian Journal of Neurological Sciences*, 16, 73-77.
- Willmore, L.J., 2000, Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients, *Drugs and Aging*, 17, 441-452.
- Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillère-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A.T., Zingraff, J., Jungers, P., Descamps-Latscha, B., 1996, Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia, *Kidney International*, 49, 1304-1313.
- Wolfgang, L., Dagmar, H., Christian, P., 1991, The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evolution of anticonvulsant drugs. III. pentylenetetrazole seizure models, *Epilepsy Research*, 8, 171-189.
- Xia, J., Wang, H., Zhang, Q., Han, Z., 2018, Modulation of p2x purinoceptor 3 (p2x3) in pentylenetetrazole-induced kindling epilepsy in rats, *Medical Science Monitor*, 24, 6165-6177.
- Xu, Y., Zhao, Y., Sui, Y., Lei, X., 2018, Protective effect of *Pterocarpus marsupium* bark extracts against cataract through the inhibition of aldose reductase activity in streptozocin-induced diabetic male albino rats, *3 Biotech*, 8, 188.
- Yarat, A., Emekli, N., 1989, The effect of nonenzymatically glycosylated collagen on normal human platelets, *Clinica Chimica Acta*, 185, 203-206.

- Yeni, S. N., Gürses, C., 2008, *Epilepsi*, In: Bora, S., 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, ISBN: 9789754206227, 707-734.
- Yeni, N., Gürses, C., 2015, *Epilepsi Çalışma Grubu ve Tedavi Rehberi*, Galenos Yayınevi, İstanbul.
- Yin, H., Xu, L., Porter, N.A., 2011, Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis, *Chemical Reviews*, 111, 5944- 5972.
- Young, I.S., Woodside, J.V., 2001, Antioxidants in health and disease, *Journal of Clinical Pathology*, 54, 176-186.
- Ziylan, Z., Ateş, N., 1989, Age related changes in regional pattern of blood brain breakdown during epileptiform seizures induced by pentilenetetrazol, *Neuroscience Letters*, 96, 179-184.
- Zuo, M.H., Tang, J., Xiang, M.M., Long, Q., Dai, J.P., Yu, G.D., Zhang, H.G., Hu, H., 2019, Clinical observation of the reduced glutathione in the treatment of diabetic chronic kidney disease, *Journal of Cellular Biochemistry*, 120, 8483-8491.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Sinem BAYRAM
Doğum Yeri	İstanbul
Doğum Tarihi	22.11.1992
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0539 980 60 62
E-Posta Adresi	sinemmylc@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	2014

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Biyokimya Programı

Makale ve Bildiriler	