



T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**NIKOTİN VE ENERJİ İÇECEKLERİ KOMBİNASYONUNUN  
SIÇANLARDA EPİLEPSİ NÖBET EŞİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Ozan ÖZTÜRK**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. İ. TayfunUZBAY**

**İSTANBUL – 2017**



T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**NİKOTİN VE ENERJİ İÇECEKLERİ KOMBİNASYONUNUN  
SIÇANLARDA EPİLEPSİ NÖBET EŞİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Ozan ÖZTÜRK**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. İ. TayfunUZBAY**

**İSTANBUL – 2017**

T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı : Nörobilim Anabilim Dalı  
Program : Nörobilim  
Öğrenci No : 154203005  
Öğrenci Adı Soyadı : Ozan ÖZTÜRK

Nikotin Ve Enerji İçecekleri Kombinasyonunun Sıçanlarda Epilepsi Nöbet Eşiği Üzerine Etkisi isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 29.09.2017 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof.Dr. Muhsin KONUK  
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza

Danışman : Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY  
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza

Üye : Doç.Dr. Korkut ULUCAN  
(Marmara Üniversitesi)

İmza

ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Nilgün SARP  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Çalışmamızda odaklandığımız hipotez yüksek dozlarda akut olarak uygulanan nikotin ile enerji içeceklerinin temel aktif bileşeni olan kafeinin epileptik aktivitelere sebep olması ve hızlı bir şekilde jeneralize tonik klonik nöbetlere yol açabilmesidir. Nikotinin yüksek dozlarda hem hayvanlarda hem de insanlarda doğrudan konvulsif etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak, sigara ile ilişkili doku hipoksisi ve uyku bozukluğu da dolaylı olarak nöbetlere yol açabilmektedir. Uygun yoldan tatbik edilen Kafeinin de hızlı bir şekilde jeneralize tonik klonik ataklara yol açabildiği ve atak uyarıcı etkiye sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca kafeinin de uykusuz bireylerde epileptik atağı kolaylaştırıcı etkisi bilinmektedir. En önemlisi de kafein kullanımı ile tütün içilmesi arasında bir bağlantının kurulmuş olmasıdır. Bu son nokta oldukça endişe vericidir. Çünkü literatürde enerji içecekleri ile nikotinin birlikte tüketiminin epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisini araştıran herhangi bir deneysel ya da klinik çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ki temel amaç ise akut olarak verilen nikotinin içeriğindeki yüksek kafein oranlarıyla son zamanlarda oldukça tartışılan enerji içecekleri ile kombinasyonunun epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisini araştırmak olmuştur. Bu amaç doğrultusunda deneysel epilepsi modeli oluşturulmasında Pentilenetetrazol (PTZ) kullanılmıştır. Enerji içeceği ve nikotin belirlemiş olduğumuz dozlarda deneklere akut olarak verilmiş ve enjeksiyonlardan sonra nöbet aktiviteleri ayrıntılı bir şekilde skorlanarak incelenmiştir. Elde edilen veriler 2 mg/kg nikotinin tek başına nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde düşürdüğünü (Sırasıyla  $p=0.003$ ;  $p=0.014$ , Tukey test) nöbet şiddetini ise kontrol gruplarından salin grubuna göre anlamlı ölçüde artırdığını göstermiştir ( $p=0.037$  Tukey test). Nikotinin 2 mg/kg dozunda enerji içeceği ile kombine halde verildiğinde ise kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yapmadığı (sırasıyla  $p=0.526$ ;  $p=0.837$ , Tukey test) ve nöbet şiddetini de anlamlı olarak etkilemediği gösterilmiştir (Sırasıyla  $p=0.966$ ;  $p=0.466$  Tukey test). Ayrıca 1 mg/kg nikotinin enerji içeceği ile kombine halde verildiğinde nöbete giriş süresini kontrol gruplarından sadece birine göre anlamlı ölçüde etkilemiştir (sırasıyla  $p=0.22$ , Tukey test) nöbet şiddetine ise anlamlı bir etki yapmadığı görülmüştür (sırasıyla  $p=0.599$ ;  $p=0.102$  Tukey test). Bu sonuçlar enerji içecekleri ile nikotinin birlikte kullanımının epilepsi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Enerji İçecekleri, Epilepsi, Kafein, Nikotin, Nöbet, PTZ, Sıçan

# **The Effect of The Combination of Nicotine and Energy Drinks on the Threshold of Epileptic Seizures in Rats**

## **ABSTRACT**

The hypothesis we focus on in our study is that high doses of acutely administered nicotine and caffeine, the main active ingredient of energy drinks, can cause epileptic activity and quickly lead to generalized tonic clonic seizures. Nicotine is known to have direct convulsive effects at high doses both in animals and in humans. In addition, smoking-related tissue hypoxia and sleep disturbance can also indirectly lead to seizures. Properly administered caffeine has also been shown to rapidly induce generalized tonic chronic episodes and to have an exacerbating effect. Also, caffeine is known to be an epileptic stimulant effect in sleep-deprived individuals. Most importantly, there is a link between caffeine use and tobacco consumption. This last point is quite alarming. Because there are no experimental or clinical studies investigating the effect of energy drinks and nicotine co-consumption on epileptic seizure threshold in the literature. The main purpose of our study was to investigate the effect of combination of energy drinks with epileptic seizure threshold, which has recently been discussed with high caffeine ratios in the content of acutely given nicotine. For this purpose, Pentilenetetrazol (PTZ) has been used to create an experimental epilepsy model. The doses of energy drink and nicotine were administered acutely to the test subjects and after the injections, the seizure activities were scored thoroughly. The obtained data showed that 2 mg / kg nicotine alone significantly decreased the duration of neuropathy compared to the control group ( $p = 0.003$ ,  $p = 0.014$ , Tukey test), and significantly increased the seizure severity from the control group to the saline group ( $p = 0.037$  Tukey test). ( $p = 0.526$ ,  $p = 0.837$ , Tukey test) did not significantly affect seizure severity ( $p = 0.966$ ,  $p < 0.001$ , respectively), when 2 mg / kg nicotine was given in combination with energy drink. ( $p = 0.22$ ;  $p = 0.48$  Tukey test), but did not have a significant effect on seizure severity ( $p = 0.466$  Tukey test). In addition, when 1 mg / kg nicotine was given in combination with energy drink, it was found that the duration of neuropathy did not significantly affect the duration of neuropathy ( $p = 0.22$ , Tukey test) and seizure severity ( $p = 0.599$ ;  $p = 0.102$  Tukey test, respectively) . These results indicate that combined use of energy drinks and nicotine may be associated with epilepsy.

**Keywords:** Energy drinks, Epilepsy, Caffeine, Seizure, PTZ, Rat

## **TEŞEKKÜR**

Akademik hayatta kendisiyle tanıştığım ve öğrencisi olduğum için bana kendimi çok şanslı hissettiren, bana bir akademisyenin bulunduğu her konumda nasıl bir duruş sergilemesi gerektiğini gösteren ve öğreten çok değerli hocam sayın Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY'a;

Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM)'deki yapılan her türlü uygulamalarda tüm bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, yaşadığım manevi zorluklarda bana destek olan saygı değer hocam Vet. Hek. Burcu ÇEVRELİ'ye;

Yüksek lisans eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sevgili hocam Yrd. Doç.Dr. Mesut KARAHAN ve bütün hocalarıma;

Laboratuvar çalışmalarım boyunca ki bu zor süreçteher aşamada yardımcı olan NPFUAM laboratuvar personeli ve ayrıca yakın dostum olan Emre KARACA'ya;

Yüksek lisans tezimin imlasında ve Laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan çok değerli arkadaşım ve meslektaşım Tayfun GÖZLER'e;

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım Mete Arslan KONAK'a;

Bu zor süreçte manevi desteğini ve sevgisini bir an olsun esirgemeyen, iyi ve kötü her anımı paylaştığım Nişanlım Dilan ÖZDEMİR'e;

Bana her zaman güvenen maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her anımda yanımda hissettiğim canım Annem ve canım Babama;

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, çok teşekkür ederim...

**Ozan ÖZTÜRK**

## EK 2. BEYAN FORMU

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.



Tarih  
Adı Soyadı  
İmza



## İÇİNDEKİLER

EK 1. TEZ ONAY SAYFASI.....	
ÖZET .....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
EK 2. BEYAN FORMU.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Enerji İçecekleri.....	2
2.1.1. Enerji İçeceklerinin İçerikleri .....	3
2.2. Kafein ve Nikotin İlişkisi.....	6
2.3. Kafein ve Epilepsi İlişkisi .....	6
2.4. Nikotin ve Epilepsi İlişkisi.....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1. Deney Hayvanları ve Etik Koşullar .....	10
3.2. Laboratuvar Koşulları .....	10
3.3. Kullanılan Maddeler.....	10
3.4. Deney ve Kontrol Grupları .....	11
3.5. Kimyasallar .....	12
3.5.1. Pentilenetetrazol (PTZ) .....	12
3.5.2. Dozların Belirlenmesi .....	13
3.6. Sikluslar .....	13
3.6.1. Evreleri .....	13
3.6.2 Evrelerdeki Temel Hormonal Değişimler.....	14
3.7. Deneyin Uygulanışı .....	14
3.8. Deneyin Sonlandırılması .....	17
3.9. Nöbetlerin Değerlendirilmesi.....	17
3.10. İstatistiksel Analiz Yöntemi .....	17

<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
<b>4.1. Akut Olarak Verilen Enerji ieeği ve Nikotinin Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri.....</b>	<b>18</b>
<b>4.2. Akut Olarak Verilen Enerji ieeği ve Nikotinin Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri.....</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>20</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>21</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>23</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1: Dişi erkek deney hayvanlarında nöbetlere yatkınlık (13)**

**Şekil-2: 0.5 mg/kg, 1mg/kg, 2 mg/kg dozlarındaki nikotinin 60 mg/kg PTZ ve 3.43 mg/kg Enerji içeceği ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri (19)**

**Şekil-3: 0.5 mg/kg, 1mg/kg, 2 mg/kg dozlarında ki nikotinin 60 mg/kg PTZ ve 3.43 mg/kg Enerji içeceği ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri (20)**



## TABLolar DİZİNİ

**Tablo1:Çalışmada kullanılan maddeler, çözünürlük durumları, veriliş yolları ve veriliş süreleri. (11)**

**Tablo- 2: Çalışmada kullanılan hayvanların grupları (grup türü, grup etiketi), her grupta ihtiyaç duyulan (n) sayısı ve doz miktarları. (12)**

Parantez içindeki rakamlar şekil, resim ve tabloların bulunduğu sayfaları ifade etmektedir.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b><i>PTZ</i></b>	: Pentilentetrazol
<b><i>GABA</i></b>	:Gamma-aminobütirik asit
<b><i>FDA</i></b>	: US Food and Drug Administration
<b><i>nAChR</i></b>	: Spesifik Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri
<b><i>WHO</i></b>	: World Health Organization
<b><i>NMDA</i></b>	: N-metil-D-aspartat
<b><i>GABAA</i></b>	: Gamma-aminobütirik asit reseptörü
<b><i>MSS</i></b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b><i>NPFUAM</i></b>	: Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi
<b><i>İP</i></b>	: İntraperitoneal
<b><i>FMJ</i></b>	: First Myoclonic Jerk
<b><i>TGE</i></b>	: Tonic generalized extension
<b><i>GCS</i></b>	: Generalize Clonic Seizure
<b><i>KL</i></b>	: Korpus Luteum
<b><i>Eİ</i></b>	: Enerji İçeceği

## 1. GİRİŞ

Kafein ve nikotin hem alkaloid hem de terapötik bileşiklerdir (Rusted et al. 1994) Çay, kahve, kakao çekirdeği, guarana ve yerba mate doğal olarak kafein içermektedir. Sigaralar, purolar, tütünler ise nikotinin ortak kaynağıdır. Ayrıca kafein ve nikotin uyarıcı ilaçlar ailesinde bulunmaktadır. Bu ilaçlar bir takım yan etkilere sahiptir ve bunların aşırı dozları ciddi sorunlara neden olmaktadır. Özellikle, kafein ve nikotin aşırı dozda uykusuzluk, hızlı nefes alma, kalp çarpıntısı ve yüksek tansiyona neden olabilmektedir (Livestrong 2017).

Ayrıca nikotin ve kafein alımı, nöbetleri ya da epilepsi riskini etkileyebilecek yaygın risk faktörlerindedir. Sigaranın içindeki nikotin yüksek dozlarda hem hayvanlarda (Beleslin and Krstic 1986; Broide et al. 2002) hem de insanlarda (Woolf et al. 1997) doğrudan konvulsif etkilere sahip olabilmektedir. Buna ek olarak, sigara ile ilişkili doku hipoksisi ve uyku bozukluğu dolaylı olarak nöbetlere yol açabilmektedir (Sapolsky 1992). Enerji içeceklerinin ana aktif bileşeninin ise kafein olduğu bilinmektedir. Uygun yoldan tatbik edildiğinde kafein bir metilksantin tipi alkaloid, hızlı bir şekilde jeneralize tonik klonik ataklar yol açabilir ve atak uyarıcı etkiye sahip olmasının tek bir mekanizmaya bağlı olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (Georgiev et al. 1993; Jhansson et al. 1996).

Tüm bu bilgiler doğrultusunda yaptığımız çalışmada ki amacımız akut olarak verilen nikotinin yüksek kafein oranlarıyla son zamanlarda tartışılan enerji içecekleri ile kombinasyonunun epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisini araştırmaktır.

Bu çerçevede deneysel epilepsi modeli oluşturulmasında Pentilenetetrazol (PTZ) kullanılmıştır. Maddeler ve belirlenen dozlar akut olarak deneklere verilmiştir. Madde enjeksiyonlarından sonra deneklerin nöbet aktiviteleri gözlemlenerek nöbet skorlamaları detaylı bir şekilde yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Enerji İçecekleri

Enerji içecekleri; Türk Gıda Kodeksi yönetmeliği enerji içecekleri tebliğinde (tebliğ no 2006/47) **“bileşimindeki yararlanılabilir karbonhidrat içeriği nedeniyle insan vücuduna enerji sağlayan ve ürün özelliklerinde limitleri belirlenen fonksiyonel maddeleri, vitamin ve mineralleri de içerebilen içecekleri ifade eder”** şeklinde tanımlanmaktadır (Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı 2006).

Enerji içecekleri; özellikle 15-25 yaşları arasındaki bireyler tarafından tüketilen, fiziksel ve düşünsel performansı arttırdığı düşünülen ürünlerdir. Öğrenciler ve uzun yol şoförleri tarafından uykuyu kaçırmak, sporcular tarafından fiziksel performansı arttırmak, alkol alan kişiler tarafından da duygusal durumu düzenlemek ve cinsel performansı yükseltmek amacıyla kullanılır (Varım ve ark. 2015).

Enerji içeceği kullanımı sürekli olarak yükselmektedir. Tüketiciler, eğlenmek, performans ve dikkati arttırmak için genellikle bu içecekleri kullanmaktadır. Bununla birlikte, enerji içeceklerinin tüketimi bazen olumsuz fiziksel ve psikolojik sonuçlara neden olmakla birlikte, istenmeyen ve gözle görülür bazı fiziksel kazanımlar daha ön planda olmakla birlikte enerji içeceklerinin yol açtığı psikolojik sorunlarla ilgili veriler gözlenmektedir (Görgülü ve ark. 2014).

Enerji içeceklerine olan ilgi insanlar arasında her geçen gün artma eğilimi göstermektedir. İlk olarak 1987 yılında Avusturya’da seri olarak üreilmeye başlanan enerji içecekleri, 1997 yılında Amerika pazarına, 1998’de Türkiye pazarına girmiştir. Enerji içecekleri temel olarak farklı oranlarda kafein, taurin, glukuronolakton içermektedir. Bunlarla birlikte inositol, ginseng, B vitamin kompleksleri, guarana, karnitin gibi maddelerini de değişik oranlarda içermektedir (Bahadır ve ark. 2015; Varım ve ark. 2015).

Birçok genç ve sporcu, enerji içecekleri ile sporcu içecekleri arasındaki farkı bilmemektedir. Sporcu içecekleri ile enerji içecekleri arasındaki en önemli fark, sporcu içeceklerinin kafein veya başka bir uyarıcı madde içermemesi; dolayısıyla, enerji içeceklerinin yoğun fiziksel aktivite sırasında kullanılmaması gerekmektedir. Enerji içeceklerinin günlük 500 mL’den fazla tüketilmesi tavsiye edilmez. Alkol intoksikasyonunu maskeleyebileceği için alkol ile birlikte tüketilmemelidir.

Enerji içeceklerinin kafein dozunu 150 mg/L'den fazla olmamalıdır. CYP1A2 enzim sistemini, dolayısıyla kafein metabolizmasını etkileyen ilaçları kullananlarda özel dozaj ayarlaması gerekebilir (Sipahi ve ark. 2014).

Enerji içeceklerinin bilişsel performans (hafıza, dikkat...) üzerine etkisi, içerdiği kafeinden ötürü gerçekleşmektedir. Enerji içeceklerinde bulunan taurin, glukoronolakton gibi faktörlerin uyarıcı etkileri ve kendi aralarında etkileşimleri ile ilgili çalışmalara gerek duyulmaktadır (Riesselmann et al. 1996; Babu et al. 2008).

Enerji içeceklerinin toplum için güvenli sayılmasına rağmen, FDA (Food and Drug Administration) tarafından güvenli kabul edilmemektedir.

Enerji içecekleri tebliği kapsamındaki ürünlerin etiketinde; “Alkol ile karıştırılarak veya beraber tüketilmemelidir. Çocuklar, 18 yaş altı kişiler, yaşlılar, diyabetliler, yüksek tansiyonu olanlar, gebe ve emzikli kadınlar, metabolik hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olanlar ile kafeine hassas kişiler için tavsiye edilmez. Sporcu içeceği değildir, yoğun fiziksel aktivite sırasında ve sonrasında rehidrasyon amacıyla tüketilmemelidir. Günlük 500 ml den fazla tüketilmesi tavsiye edilmez” uyarıları yer almaktadır (Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı, 2006; Arpacı ve Ersoy 2011).

### 2.1.1. Enerji İçeceklerinin İçerikleri

**Kafein:** Kafein tüketimine ilişkin ilk bilgiler MÖ 2700'lü yıllara rastlamaktadır. Bu yıllardaki kafein kaynağı Çin'de yaprakları kaynatılarak içilen çay bitkisi olduğu bilinmektedir. Kafeinin insan hayatına tam anlamıyla girişi, 8. yüzyılın ortalarında Etiyopyalı Çoban Kaldi'nin keşfi olan kahve bitkisi ile olmuştur. Kahve şekliyle tüketilmeye başlanması 11. yüzyıla rastlamaktadır. Kahve içildikten kısa bir süre sonra gastrointestinal sistemden hızlıca emilir ve 15 ile 120 dakika arasında kandaki en yüksek seviyeye gelir. Karaciğerde parçalanması ve bu olay sonucunda paraksantin (%80), teobromin (%15) ve teofilin (%4) metabolitleri açığa çıkar.

Kafein, kullanım dozuna bağlı olarak, MSS'de orta seviyede uyarıcı etki gösterir. Genellikle 40 mg.düzeylerinde ruhsal durumu düzeltmekte, enerji, uyanıklık ve konsantre olma yeteneğinde artışa neden olmaktadır. Kafein alımı, kalp hızı ve kan basıncında akut bir artışa neden olur. Kafein bulunduran enerji içeceklerinin tepki süresini azalttığı, oksijenli ve oksijensiz kapasiteyi yükselttiği, motorlu taşıt kullananların uykusuzluğunu azalttığı belirtilmektedir. Ayrıca orta düzey egzersizden



önce kafein alımının ergojenik etkisi olduğu ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Orta düzeyde kafein alımı (~ 75 mg) dikkat, psikomotor hız, reaksiyon zamanı, görsel ilgi, uyanıklık ve hafıza gibi kognitif performansı geliştirmektedir (Arpacı ve Ersoy 2011; Babu et al. 2008; Curry et al. 2009; Varım ve ark. 2015).

Kafein toksisitesi yetişkinlerde 400 mg/gün, 12-18 yaş adolesanlarda 100 mg/gün, 12 yaş altı 2,5 mg/kg/gündür. FDA, güvenli kafein miktarını yetişkinlerde 100 mg/gün olarak belirlemiştir. Günlük 200 mg üzerinde kafein alınması durumunda zehirlenme belirtileri gelişebilir. Enerji içeceğinin etki ve yan etkilerinin genel sorumlusu kafein olarak kabul görmektedir (Yalçın ve ark. 2016).

**İnositol;** Glukoz ürünü olan bu madde barsak florasında ki bakterilerden üretilir. İnositol, nöronların serotonin hormonuna olan duyarlılığını ve bu hormonun beyindeki sinyalizasyon seviyesini yükseltir. Yapılan çalışmalar, beyindeki inositol seviyesinin düşük olmasının depresyon, anksiyete ya da panik atakla alakalı olduğunu göstermiştir. Günlük 200 mg.'dır. Yüksek doz kafein kullanımı (>500 mg/gün) vücutta inositol düzeyini düşürmektedir (Yalçın ve ark. 2016).

**Taurin;** tiyol içeren aminoasitlerden biridir. Normal bir beslenme rejiminde taurin miktarı 40-400 mg/gündür. Taurin, MSS'de hem nöronlarda hem de glial hücrelerde farklı yoğunluklarda bulunur. İskelet ve kalp kasında hücre içinde en fazla miktarda bulunan serbest aminoasittir. Taurin, inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino bütirikasit seviyesini yükselterek anksiye seviyesini düşürür. Dopamin seviyesini yükseltir ve böylelikle lokomotor aktiviteye olumlu etki gösterir. Taurinin hücresel düzeyde oksidatif stresi azalttığını gösteren yayınlarda mevcuttur. Her geçen gün artan seviyesiyle enerji içecekleri, yüksek düzeylerde taurin ihtiva etmektedir (~4000mg/L) (Tribel et al. 2007; Riesenhuber et al. 2015).

Hayvansal dokularda en çok görülen taurin, MSS için gerekli, metionin ve sistein metabolizması sonucu elde edilen ve birçok metabolik süreçte rol oynayan bir aminoasittir. Et, balık, süt ve ürünleri zengin kaynağı olup, diyet 20-200 mg/gün taurin içermektedir. Supleman olarak; safra, göz sağlığı, konjestif kalp yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisi için pazarlanmaktadır. Yüksek doz, uzun süre kullanımının etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (Babu et al. 2008).

Taurinin enerji içeceğinde bulunması gereken miktarı ile ilgili yeterince bilimsel çalışma ve buna bağlı olarak yeterli kanıt bulunmamaktadır. Enerji içeceklerinin bileşeni olan ve uyarıcı etkileri olduğu iddia edilen taurinin, yapılan bir çalışmada bu

etkisi gösterilememiştir (Whirley et al. 2008). Sıçanlarla yapılan bir deneyde, fazla tüketiminin serebral dopaminerjik iletimi değiştirdiği, hipotermiyi uyardığı sonucu çıkmıştır (Salimaki et al. 2003). 12 sağlıklı erkek gönüllüde yaptıkları çalışmada kafein gibi taurinin de diüretik ve natriüretik özelliğini saptamışlardır (Yalçın ve ark. 2016).

**Glukuronolakton;** glukoz metabolizması ürünüdür. Karaciğerde üretilir buna rağmen enerji ieeğinde bulunan glukuronolakton sentetiktir. Glukuronolaktonun detoksifiye edici etkisinin olduğunun bilimsel olarak kanıtlanamamıştır fakat zararlı etkileri olabileceğini gösteren bir kanıtta bulunamamıştır (Yalçın ve ark. 2016).

**Karnitin:** Yağların oksidasyonunda rol oynayan aminoasit türevidir. Günlük beslenmede yeteri kadar olmasına rağmen karaciğerde de üretilmektedir. Yan etkileri; mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishaldir. Bir alışma sonucunda, sporcuların ağır egzersiz esnasında kas karnitin depolarında gözle görülür bir değişiklik olmadığı, diyete ek alındığında, egzersize toleransın artmadığı bulunmuştur. Enerji içecekleri üreticileri ve vücut geliştiriciler için pazarlanan ürün reklamlarında “**yağ yakmak**” ve “**dayanma gücünü artırmak**” için gereklidir iddiaları yer almaktadır (Babu et al. 2008).

**Guarana;** Güney Amerika’da yetişen ‘*Paullinia cupana*’ bitkisinin tohumudur. Dünyadaki en zengin kafein kaynağıdır. Kahve ekirdeğinden 3 kat fazla kafein içerir. Kafein içeriği çeşitlilik göstermesine karşın, 5 gramı yaklaşık 200 mg kafein içermektedir. Kafein ile birlikte teobromin, teofilin ve tanin içermektedir. Klinik alışmalar teofilinin kalp ve MSS’yi uyardığını, dikkati arttırdığı ve yorgunluk etkilerini azalttığını göstermiştir. Güçlü bir diüretik aktivitesi vardır ve bronkospazmı azalttığından dolayı astım tedavisinde de kullanılmaktadır. Güney Amerika kaynaklı *Paullinia cupana* bitkisinin tohumlarından elde edilen uyarıcı özelliği olan bir maddedir (Babu et al. 2008).

**Ginseng;** *Panax ginseng* ve *Panax quinquefolius* bitkilerinden elde edilir; Enerjiyi, cinsel isteği, vücut direncini ve hafızayı artırır. Ginsengin belirtilen fizyolojik etkilerinin görülebilmesi için en az 3-4 hafta yeterli düzeyde tüketilmesi gerekir. Günlük doz 300-400 mg kök ekstresidir. Farmakolojik özellikleri tam olarak bilinmemekle birlikte ishal, vajinal kanama, şiddetli baş ağrısı, Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Bitki ilaç etkileşimi sonucu, antidiyabetik ilaçlarla birlikte alındığında, hipoglisemi riski bulunmaktadır (Babu et al. 2008).

## 2.2. Kafein ve Nikotin İlişkisi

Kafein ve nikotin en çok kullanılan psikoaktif maddeler arasındadır. ABD'de, çoğunlukla kahve (%70), soda (%16) ve çay (%12) olmak üzere, çoğu yetişkin (yaklaşık %90) düzenli kafein kullanımını bildirmektedir (Frary et al. 2005). Son zamanlarda ortaya çıkan bir kafein kaynağı, kutu başına 50-505 mg kafein veya şişe içeren enerji içeceği (Aranda and Morlock 2006).

Hızla büyüyen enerji içeceği pazarı, daha fazla insanı kafeine maruz bırakmaktadır. Dahası, hala ABD'de sigara içiciliği yaygın olup, yetişkinlerin yaklaşık % 22'si ve gençlerin % 24'ü sigara içmektedir (Centers for Disease Control and Prevention 2008).

En önemlisi, kafein kullanımı ile tütün içilmesi arasında bağlantı kurulmuştur (Budney et al. 1993; Hettegama et al. 1999; Istvan and Matarazzo 1984; Kendler et al. 2007; Kozlowski et al. 1993; Martin et al. 2008; Swan et al. 1996, 1997; Swanson et al. 1994). Örneğin, kahve içilmesi ve tütün içilmesi geçici olarak bireyler arasında değişir (Emurian et al. 1982; Istvan and Matarazzo 1984; Marshall et al. 1980; Nellis et al. 1982). Ve sigara alışkanlıkları genellikle bir fincan kahve içtikten 20 dakika sonra 20 dakika öncesinden daha sık görülür (Emurian et al. 1982).

Laboratuvar araştırmalarında hem insan hem hayvan araştırmaları kafein ve nikotin arasındaki karmaşık etkileşimleri bildirdi. Kafein maruziyetinin doğrudan nikotin kullanımını veya tütün içme davranışını değiştirdiği sonucuna varmak zordur. Örneğin, bazı çalışmalar, kafein, nikotin eylemleri üzerinde arttırıcı bir etki bulmuştur (Jessen et al. 2005; Jones and Griffiths 2003; Perkins et al. 1994; Ray et al. 1986; Rose and Behm 1991; Tanda and Goldberg 2000). Diğer çalışmacılar ise kafeinin nikotin ve tütünün etkilerini bastırıldığını bildirmiştir (Johnson et al. 2010; Kozlowski 1976; Rose and Behm 1991).

Benzer şekilde, hayvan araştırmaları da belirsiz sonuçlar üretmiştir. Kafein, nikotin yanıtını tersyüz edip karşı koyuyor veya etkisini göstermemektedir (Çelik ve ark. 2006; Gasiior et al. 2000, 2002; Shoaib et al. 1999; Sudakov et al. 2003).

## 2.3. Kafein ve Epilepsi İlişkisi

Epilepsi, MSS'de, kortikal veya subkortikal bölgelerde bulunan sinir hücrelerinin ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu ortaya çıkan ve genellikle tekrarlayıcı özellikte olan bir durum ya da bazı kognitif, psikolojik, nörobiyolojik ve

sosyal durumun sonuçları ile sürekli bir epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlık ile kendini gösteren normal dışı bir olgudur. (Seino 2006; Ciğer 2002).

Epilepsi birçok üst düzey gelişmiş toplularda çok sık görülen sinirsel bir hastalıktır (Chang and Lowenstein 2003; Lipson et al. 2002). Epilepsi daha çok çocukluk ve yaşlılık döneminde kendini gösterirken, gençlerde belirtilen dönemlerden daha az sıklıkla kendini gösterir (Zupec-Kania and Spellman 2009).

WHO'nun 2009 yılında ortaya koyduğu dosyalara göre 50 milyon civarında epilepsi hastası olduğunu belirtmiştir ve yine WHO'nun verileri doğrultusunda, epileptik oluşumun ortalama prevalansı genel nüfusun %0.82 sinde görülmektedir (Ransom ve Blumenfeld 2007; Bambal ve ark. 2011). Yapılan çalışmalarda Türkiye'de epilepsi prevalansı 7-12.2/1000 olarak belirlenmiştir (Karaağaç ve ark. 1999; Çalışır ve ark. 2006).

Glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA), MSS'de en sık kullanılan nörotransmitter maddelerdir ve Glutamaterjik ve GABA'erjik nöronlar arasındaki denge, geçici nöron senkronizasyonunu kontrol etmektedir (Bambal ve ark. 2011; Cloix and Hevor 2009). İnsan beyni alt sistemlerin karşılıklı olarak etkileştiği karmaşık bir ağdır ve senkronizasyonun beyin fonksiyonunda ve disfonksiyonunda önemli bir rol oynadığı yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. Farklı beyin yapılarında veya yapıları arasında meydana gelen senkronizasyon veya osilatör aktivite anormalliklerinin; epilepsi, parkinson, şizofreni gibi birkaç nörolojik hastalıklar ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (Artieda et al. 2009; Postnova et al. 2010).

Epilepsinin altında hangi mekanizmanın yattığı çok iyi bilinmemekle birlikte bu aktiviteyle ilgili moleküler mekanizmalar arasında voltaj bağımlı Na<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonu, GABA sentez veya yıkımındaki değişiklikler, hücresel GABA alımının inhibisyonu, GABA reseptörü başta olmak üzere çeşitli uyarıcı aminoasit reseptörlerinin modülasyonu ve adenosin metabolizmasındaki düzenleme ile ortaya çıkan değişiklikler yer alır (Avoli et al. 2005; Wendling et al. 2002; Wilson et al. 1992).

Kafeinin de Nörofarmakolojik olarak değişik etkileri vardır. Kalsiyum metabolizmasında, dopamin reseptörlerinin duyarlılık artışında, c-AMP ve c-GMP'nin etkilerinin değiştirilmesinde, norepinefrin eksresiyonunun arttırılmasında, adenosin ve diğer pürinlerin merkezi etkilerinin inhibisyonunda, benzodiazepin reseptörlerinin kompetatif antagonizmasında yer alır (Greden 1985; Dragunow 1986). Bu son nokta

önemlidir. Çünkü benzodiazepinler antikonvülsan etkilerini GABA'nın inhibitor etkisini artırarak gerçekleştirirler (Sigel and Bannard 1984).

Diğer taraftan kafeinin iritabilite, diürez, hiperaktivite, huzursuzluk ile giden ve sıklıkla karşılaşılan nörotoksik etkileri söz konusudur (Goldsteina and Kaizer 1969; Greden 1978; Greden 1974). Beyindeki GABA / benzodiazepin reseptör kompleksi ile etkileşim ile kafein disinhibisyon ve bununla bağlantılı stimülasyona yol açma potansiyeline sahiptir. Ancak, bu etki, farmakolojik dozlarda beklenmez (Turan ve ark. 2013). Kafeinin GABAA/benzodiazepin reseptörleri ile etkileşimi kısmen yüksek dozlarda onun MSS etkilerini ve konvülsan faaliyetlerini açıklar (Marangos ve ark. 1981; Vellucci and Webster, 1984).

Uygun yoldan tatbik edildiğinde Kafein bir metilksantin tipi alkaloid, hızlı bir şekilde jeneralize tonik kronik ataklar yol açabilir ve atak uyarıcı etkiye sahip olmasının tek bir mekanizmaya bağlı olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (Georgiev et al. 1993; Johansson et al. 1996).

Hayvanlarda yüksek dozlarda akut kafein proconvulsan, genetik olarak duyarlı odiojenik nöbetlere neden olur (De Sarro et al. 1997)ve duyarlı sıçanların (Chu 1981), Pentilentetrazol (PTZ) 'de nöbet eşiklerini ve maksimal elektroşok modellerini azaltır (Bankstahl et al. 2012; Cutrufo et al. 1992; Gasior et al. 1996 a, b; Löscher 2009). Ayrıca kafeinin, uykusuz bireylerde epileptik atağı kolaylaştırıcı etkisi bilinmektedir (Dikici ve ark., 2012).

#### **2.4. Nikotin ve Epilepsi İlişkisi**

Nikotin, nörovegetatif fonksiyonların modülasyonu, öğrenme, hafıza ve genel olarak bilişsel işlevlerin modülasyonu gibi merkezi sinir sistemi üzerine etkilerini gösteren yaygın bir kötüye kullanım maddesidir (Ferrera and Winterer, 2009).

Nikotin uygulaması belirli kolinerjik reseptörler ve bu reseptörlerin etkileşimiyle, nöro-koruyucu potansiyele neden olan çok ilginç bir özelliğin ortaya çıkmasına aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Buckingham et al. 2009; Shimohama 2009). İkinci etki olarak son zamanlarda yaşlanma sürecinde bilişsel işlevler üzerinde beklenen olumlu etkisinin temel nedeniyle ya da (örneğin Alzheimer ve Parkinson hastalıkları

gibi) nörodejeneratif hastalıkları olan hastalarda perspektif pozitif etkisi nedeniyle birçok araştırma gruplarının ilgisini çekmiştir (Carrasco et al. 2006). Nikotin nörovegetatif fonksiyonların modülasyonu, öğrenme, hafıza ve genel olarak bilişsel işlevlerin etkisi gibi, merkezi sinir sistemi üzerine çeşitli etkiler bırakan ve yaygın olarak kullanılan bir kötüye kullanım maddesidir. (Ferrera and Winterer 2009).

Nikotin merkezi sinir sistemine (CNS) yüksek miktarlarda ulaştığında serebral korteks veya hipokampus gibi hayati bölgelerin iç mikrobiyolojisini etkileyerek aşırı fonksiyonel yüke neden olmakta ve oksidatif stres oluşturmaktadır (Newmann et al. 2002). Bütün bu mekanizmalar, kortekste daha yüksek nöbet duyarlılığına ve bir hücre ölümüne neden olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, nikotin pozitif ve negatif bir madde gibi davranırken, etki esas olarak bu maddenin dozu ve uygulama şekli ile sınırlıdır (Rijak et al. 2011).

Öte yandan nikotin MSS' de özel nikotinic asetilkolin reseptörleri (nAChR) vasıtasıyla nöroregülatör sistemleri doğrudan ve dolaylı şekillerde etkileyerek fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal işlevleri değiştirebilmektedir. Yüksek dozda akut olarak verilen nikotin hipertansiyon ve epileptik aktivitenin oluşmasına, bunun sonucunda ise KBB geçirgenliğinin artmasına sebep olmaktadır (De Fiebre and Collins 1988; Üzüm ve ark. 1993).

Ayrıca nikotinin Alzheimer, Parkinson gibi özellikle öğrenme, hafıza gibi beynin önemli işlevlerinin kötüleştiği ve nöroanal hasarların olduğu MSS bozukluklarında da terapötik etkileri bulunmuştur (Dani and Heinemann 1996; Lewin 1992).

Üzüm ve ark.(1999)'ı yaptıkları çalışmada akut PTZ uyguladıkları grupta ilk dakikada tonik kronik nöbetler gözlemlenmiş, bu hayvanlarda 3. dakikada maksimuma ulaşan nöbetlerin intervallerle devam ettiğini 10-15 dk. sonra azaldığı saptamışlardır. Buna karşın 3 hafta süre ile nikotin uyguladıkları grupta PTZ enjeksiyonunun ilk nöbetin görülme süresini (latans) 10 dakikaya kadar uzattığını şiddet ve sürelerini de azalttığını saptamışlardır. Ancak epileptik nöbetler üzerine koruyuculuğu henüz tartışmalıdır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Hayvanları ve Etik Koşullar**

Çalışmada deney hayvanı olarak yetişkin (10 haftalık), dişi Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Deneklerin ağırlıkları 250-300 gram arasında olanlar deney için ayrılmıştır. Gruplardaki denek sayıları 8 olacak şekilde randomize dağıtılmıştır. Gruplardaki deneklerin doğum tarihleri arasında en fazla 2 hafta olanlar kullanılmıştır.

Yapılan tüm uygulamalarda Helsinki Bildirgesi ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün 1996 yılında yayınlamış olduğu kitaptaki etik kurallara uyulmuştur. Çalışmalar İstanbul'da, Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (NPFUAM) yürütülmüştür. Ek olarak Üsküdar Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 12.02.2010; Karar No: 10/10 K-R).

#### **3.2. Laboratuvar Koşulları**

Çalışmalar İstanbul'da, Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (NPFUAM) yürütüldü ve tamamlandı.

Deneylerin gerçekleştirildiği NPFUAM Laboratuvarları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunun sağlandığı (07:00-19:00, aydınlık), sıcaklığın  $22 \pm 3$  °C, bağıl nemin ise  $60 \pm 5$ 'te sabit tutulduğu, dış etkenlere karşı izole ve ilgili bakanlık izni ve akreditasyonu olan laboratuvarlardır.

#### **3.3. Kullanılan Maddeler**

Çalışmada Kullanılan maddeler, verilişyolları, çözünme durumları ve deneklere veriliş yolları Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo- 1: Çalışmada kullanılan maddeler, çözünürlük durumları, veriliş yolları ve veriliş süreleri. Sigma: Sigma Chemical, USA; SF: İzotonik serum fizyolojik; İP: İntraperitoneal; OG: Oral gavaj; MS: Musluk suyu.**

MADDELER	VERİLİŞ YOLU	ÇÖZÜNÜRLÜK	VERİLİŞ SÜRESİ
Nikotin 0.5 mg/kg [(-) Nicotine tartarate, SİGMA]	Subkutan	Salin	Tek gün
Nikotin 1 mg/kg [(-) Nicotine tartarate, SİGMA]	Subkutan	Salin	Tek gün
Nikotin 2 mg/kg [(-) Nicotine tartarate, SİGMA]	Subkutan	Salin	Tek gün
Enerji içeceği (Redbull)	Oral Gavaj	-	Tek gün
PTZ (Sigma)	İntraperitoneal	Salin	Tek gün

### 3.4.Deney ve Kontrol Grupları

Çalışmada kullanılan hayvanların grupları (grup türü, grup etiketi), her grupta ihtiyaç duyulan hayvan sayısı ve doz miktarları Tablo- 2’de verilmiştir.

**Tablo- 2: Çalışmada kullanılan hayvanların grupları (grup türü, grup etiketi), her grupta ihtiyaç duyulan (n) sayısı ve doz miktarları**

Grup Türü (n sayısı)	Grup Adı	Doz Miktarları (mg/kg)		
		Nikotin	Enerji içeceği	PTZ
Kontrol (8)	PTZ	-	-	60 mg/kg
Kontrol (8)	PTZ+Salin	-	-	60 mg/kg
Kontrol (8)	PTZ+Nikotin	0.5 mg/kg	-	60 mg/kg
Kontrol (8)	PTZ+Nikotin	1 mg/kg	-	60 mg/kg
Kontrol (8)	PTZ+Nikotin	2 mg/kg	-	60 mg/kg
Deney (8)	PTZ+Nikotin+Eİ	0.5mg/kg	3.43 mg/kg	60 mg/kg
Deney (8)	PTZ+Nikotin+Eİ	1 mg/kg	3.43 mg/kg	60 mg/kg
Deney (8)	PTZ+Nikotin+Eİ	2 mg/kg	3.43 g/kg	60mg/kg



### 3.5. Kimyasallar

#### 3.5.1. Pentilenetetrazol (PTZ)

Kimyasal uyarı ile epileptik nöbet oluşturmak için en çok kullanılan kimyasal madde pentilentetrazol (PTZ)'dür. PTZ 30-160 mg/kg arası dozlarında rodentlerde miyokronik jerklerle (çekilmeler) başlayan ve verilen dozun miktarı ile deneğin duyarlılığına bağlı olarak tonik-kronik tipte nöbetlere veya nöbet esnasında ölüme kadar varan şiddette yanıtlar oluşturur (Bonetti et al. 1982; Kaputlu ve Uzbay 1997; Osonoe et al. 1994; Öztaş ve Kaya 1994; Sneyder-Keller et al. 2000; Zhao et al. 1994).

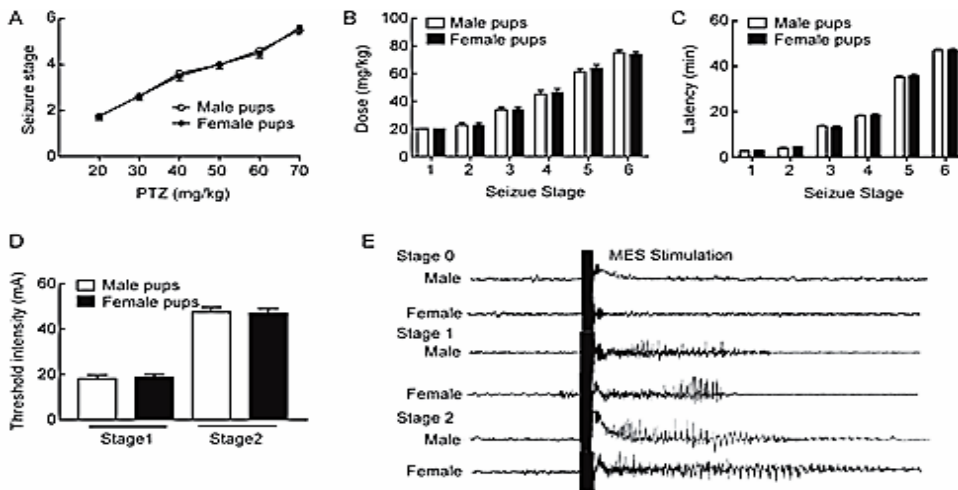
PTZ, GABA reseptör kanalının selektif blokeridir ve merkezi sinir sisteminde GABA aracılı nörotransmisyonun azaltılması ile ilişkilidir (Pitkanen et al. 2006). GABAerjik sistemin inhibisyonu konvülsif nöbet oluşumunda süreyi ve devamlılığı artırır. (Bambal ve ark. 2011).

PTZ ile ilgili dişi deney hayvanlarında yapılan literatür taramalarında tonik – kronik ve myokronik nöbetler için en anlamlı sonuçlar östrus evresi hariç tüm evrelerde bulunmuştur (Kaboutari 2012).

PTZ ile uyarılan nöbetlere yatkınlık dişi ve erkek deney hayvanlarında dozlar nöbetlerin ortaya çıkış zamanı, doz /evre uyumu ve eşik yoğunlukları bakımından aralarında anlamlı bir fark yoktur. Dişi erkek deney hayvanlarında nöbetlere yatkınlık Şekil 1' de gösterilmiştir (Dai et al. 2014).

Denyede dişi hayvan kullanılması, erkek hayvan kullanılmasından farklı bir sonuç ortaya çıkarmayacaktır.

Şekil-1: Dişi ve erkek deney hayvanlarında nöbetlere yatkınlık(Dai ve ark. 2014)



**PTZ nöbetlerinde yapılan skorlama şu şekildedir (Gözler 2016):**

**Skor 0:** Cevap yok

**Skor 1:** Kulaklarda ve yüzde seyirmeler ile vücuda yayılan konvülsif dalga

**Skor 2:** Myokronik jerkler (çekilmeler) ve arka ayaklar üzerinde şaha kalkma

**Skor 3:** Kısa süreli kronik nöbetler

**Skor 4:** Hayvanın yan yatmasıyla geçirilen uzun süreli kronik nöbetler

**Skor 5:** Hayvanın nöbetten çıkmasıyla birlikte tekrar nöbete girmesi

**Skor 6:** Her açılmayla birlikte art arda tekrarlayan şiddetli tonik-kronik nöbetler

**Skor 7:** Nöbetlerden çıkamayarak gerçekleşen ölüm

**Skor 8:** Kendi kendine geçirilen şiddetli tonik-kronik nöbetler ve beraberinde gelen ölüm

### **3.5.2. Dozların belirlenmesi**

Enerji içeceğinin Tablo 2' de belirtilen dozu, ortalama 70 kg insanın 3 kutu (250 ml/kg) Red Bull marka enerji içeceği tüketmesine eşdeğer olarak sıçan için hesaplanmıştır (Ferreira et al. 2013).

PTZ' nin Tablo 2' de belirtilen dozu laboratuvarımızda yapılan ön doz denemeleri ile belirlenmiştir.

Nikotin Tablo 2' de belirtilen dozu Üzüm ve ark.(1999) 'nın çalışmasından alınmıştır.

### **3.6. Sikluslar**

#### **3.6.1. Evreleri**

İnsanlarda olduğu gibi rat ve farelerde de menstural döngü birçok hormon kontrolünde gerçekleşir. Bu döngüler Östrus, Proöstrus, Diöstrus ve Metöstrus evrelerinin birbirini takibi sonucu ortaya çıkar. Proöstrus evresi yaklaşık olarak 12 saat, östrus evresi yaklaşık olarak 12 ile 24 saat aralığında, metöstrus evresi yaklaşık olarak 6 ile 8 saat aralığında ve diöstrus evresi ise yaklaşık olarak 52 ile 60 saat kadar sürer. (Snell 1956).

Östrus fazlarının nasıl ayırt edileceği aşağıda belirtilmiştir (Sapmaz Metin 2008):

**Östrus fazı:** Smear örneklerinde kornifiye hücrelerin genellikle dağınık yerleştiği gözlenmektedir.

**Proöstrus fazı:** Smearlerde kümeler oluşturmuş çok sayıda nükleuslu epitel hücresiyle birlikte, salgı hücresi özelliğine sahip musinöz hücrelere de rastlanmaktadır. Proöstrus fazı İleri aşamalarına ait smearler de kornifiye hücrelerin ve musinöz hücrelerin arttığı gözlenmektedir.

**Diöstrus fazı:** Vajinal epitel dokunun en ince olduğu bu evrede, smear taramalarında da az sayıda epitel hücresi gözlenmektedir.

**Metöstrus fazı:** Metöstrusun erken evrelerinde kümeleşmiş kornifiye hücrelerle birlikte nötrofil hücreleride görülmektedir. Bu evrenin devam eden sürecinde, nükleuslu epitel hücreleri ve nötrofillerin miktarının yükseldiği gözlenmiştir. Ayrıca, çok sayıda vakuol bulunduran nükleuslu epitel hücreleri de yoğunlukla görülmektedir (Sapmaz 2008)

### **3.6.2.Evrelerdeki temel hormonal değişimler**

Östrus döngüsü boyunca seksüel hormonlarının döngüsel değişimleri vajinal epitelin histolojik görünümünde belirgin değişiklikler oluşturur. Prolaktin, LH ve FSH proöstrus evresinin ilerleyen saatlerinde artmaya başlar. Östradiol düzeyi metöstrusta artmaya başlarken proöstrus evresinde en üst seviyeye çıkar ve östrus evresinde tekrar normal düzeylere ulaşır. Progesteron salgılanması metöstrus ve diöstrus evreleri süresince yüksektir, diöstrus evresinden sonra azalır. Bu hormonal etki ile proöstrus ve östrus evresinde ovaryumda folikül gelişimi, östrus fazının ortalarında ovulasyon, metöstrus fazında korpus luteum oluşumu gerçekleşir. Diöstrus fazı ise dinlenme fazıdır (Snell 1956).

### **3.7.Deneyin Uygulanışı**

Deneye başlamadan önce ilk olarak hayvanların ağırlıkları deney hayvanları için kullanılan hassas terazide tartılıp, deneyde kullanılacak olan hayvanların ortalama ağırlıkları 250-300 gram arası olanlar ayrılmıştır. Sonrasında deney boyunca hayvanlara deney günlerinde sabah saat 09.00 ile 12.00 arasında vajinal smear taraması yapılmış ve vajinal smear taraması sonucunda östrus evresinde olmayan hayvanlar deneye alınmıştır. Daha sonra her grupta 8 tane olacak şekilde 8 gruba dağıtılmıştır.

**1.Grup Nikotin (0,5 mg/kg)+Enerji ieeği+PTZ grubu (n=8):** Bu grup deney grubudur. nce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve östrus evresinde değil ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. Sırasıyla ilk olarak Nikotin 0.5 mg/kg subkutan yolu ile daha sonra Enerji ieeği 10.71 ml (3.43 mg/kg kafein) miktarında oral gavaj yolu ile verilmiştir. Yaklaşık olarak 1 saat beklendikten sonra PTZ enjeksiyonları yapılarak denekler içi boş üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamalarının yapılması için alınmıştır. Hayvanların nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir Bütün bu işlemler bittikten sonra bu grup için deney sonlandırılmıştır.

**2.Grup Nikotin (1 mg/kg)+Enerji ieeği+PTZ grubu (n=8):** Bu grup deney grubudur. nce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve östrus evresinde değil ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. Sırasıyla ilk olarak Nikotin 1 mg/kg subkutan yolu ile daha sonra Enerji ieeği 10.71 ml (3.43 mg/kg kafein) miktarında oral gavaj yolu ile verilmiştir. Yaklaşık olarak 1 saat beklendikten sonra PTZ enjeksiyonları yapılarak denekler içi boş üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamalarının yapılması için alınmıştır. Hayvanların nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir Bütün bu işlemler bittikten sonra bu grup için deney sonlandırılmıştır.

**3.Grup Nikotin (2 mg/kg)+Enerji ieeği+PTZ grubu (n=8):** Bu grup deney grubudur. nce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve östrus evresinde değil ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. Sırasıyla ilk olarak Nikotin 2 mg/kg subkutan yolu ile daha sonra Enerji ieeği 10.71 ml (3.43 mg/kg kafein) miktarında oral gavaj yolu ile verilmiştir. Yaklaşık olarak 1 saat beklendikten sonra PTZ enjeksiyonları yapılarak denekler içi boş üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamalarının yapılması için alınmıştır. Hayvanların nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bütün bu işlemler bittikten sonra bu grup için deney sonlandırılmıştır.

**4.GrupNikotin (0.5 mg/kg)+PTZ grubu (n=8):** Bu grup kontrol grubudur. nce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılacak ve östrus evresinde değil ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. Sırasıyla İlk olarak nikotin 0.5 mg/kg subkutan yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonları akut olarak ilk gün yapılmıştır. PTZ enjeksiyonu nikotin verildikten yaklaşık 30 dk. sonra 60 mg/kg miktarında serum

fizyolojik içerisinde çözülerek İntraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonundan sonra hayvanlar sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Hayvanların nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bütün bu işlemler bittikten sonra bu grup için deney sonlandırılmıştır.

**5.GrupNikotin (1 mg/kg)+PTZ grubu (n=8):** Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılacak ve östrus evresinde değil ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. Sırasıyla İlk olarak nikotin 1 mg/kg subkutan yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonları akut olarak ilk gün yapılmıştır. PTZ enjeksiyonu nikotin verildikten yaklaşık 30 dk. sonra 60 mg/kg miktarında serum fizyolojik içerisinde çözülerek İntraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonundan sonra hayvanlar sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Hayvanların nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bütün bu işlemler bittikten sonra bu grup için deney sonlandırılmıştır.

**6.GrupNikotin (2 mg/kg)+PTZ grubu (n=8):** Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılacak ve östrus evresinde değil ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. Sırasıyla İlk olarak nikotin 2 mg/kg subkutan yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonları akut olarak ilk gün yapılmıştır. PTZ enjeksiyonu nikotin verildikten yaklaşık 30 dk. sonra 60 mg/kg miktarında serum fizyolojik içerisinde çözülerek İntraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonundan sonra hayvanlar sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Hayvanların nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bütün bu işlemler bittikten sonra bu grup için deney sonlandırılmıştır.

**7.GrupSalin+PTZ grubu (n=8):** Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. Sonra vajinal smear taraması yapılmış ve östrus evresinde değil ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. İlk olarak salin çözelti 5 ml i.p. yolu ile verilecektir. PTZ enjeksiyonları 1.gün yapılmıştır. PTZ enjeksiyonu salin çözelti verildikten yaklaşık 1 saat sonra 60 mg/kg miktarında serum fizyolojik içerisinde çözülerek İntraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonundan hemen sonra hayvanlar sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Hayvanların nöbete

girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bütün bu işlemler bittikten sonra bu grup için deney sonlandırılmıştır.

**8.Grup Kafes PTZ grubu (n=8):** Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve östrus evresinde değil ise madde enjeksiyonu yapılmıştır. PTZ enjeksiyonları ilk gün akut olarak yapılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra bu grup için deney sonlandırılmıştır.

### **3.8.Deneyin Sonlandırılması**

Deney sonlandırılma prosedürü, yüksek doz, Rompun (ksilazine) ve Ketamine anestezisi altında yapılmıştır.

### **3.9.Nöbetlerin Değerlendirilmesi**

Kontrol ve test edilen ilaç gruplarında, epileptik “uyaranın verilmesini izleyerek nöbetlerin ortaya çıkmasına kadar geçen zamanın saptanması (onn-set time)”, “epileptik nöbetlerin var veya yok şeklinde değerlendirilerek yüzde sıklıklarının saptanması” ve “oluşan nöbetlerin davranışsal düzeyde skorlanarak şiddetinin saptanması” epileptik çalışmalarda kullanılan başlıca değerlendirme yöntemlerindedir (Uzbay 2003).

Rodentlerde gerek kimyasal, gerek elektriksel ve gerekse odiojenik stimuluslarla uyarılmış olan nöbetlerin % oluş sıklığı, latent süresi veya şiddeti değerlendirilebilir. Nöbetlerin şiddetinin değerlendirilmesinde çeşitli skorlama tabloları kullanılabilir (Morriset et al. 1990; Asanuma ve ark. 1995; Uzbay ark. 2000).

(Kaputlu ve Uzbay 1997) tarafından yapılan çalışmada değerlendirildiği gibi; PTZ enjeksiyonu sonrasında onn-set time (nöbet başlangıcı) için üç karakteristik davranış değişiklikleri olan; ilk myokronik silkinmelerin (FMJ), jeneralize kronik nöbetlerin (GCS), tonik jeneralize ekstensiyonların (TGE) geliş süreleri saptanacak ve nöbet şiddeti değerlendirilmesi yapılmıştır.

### **3.10. İstatiksel Analiz Yöntemi**

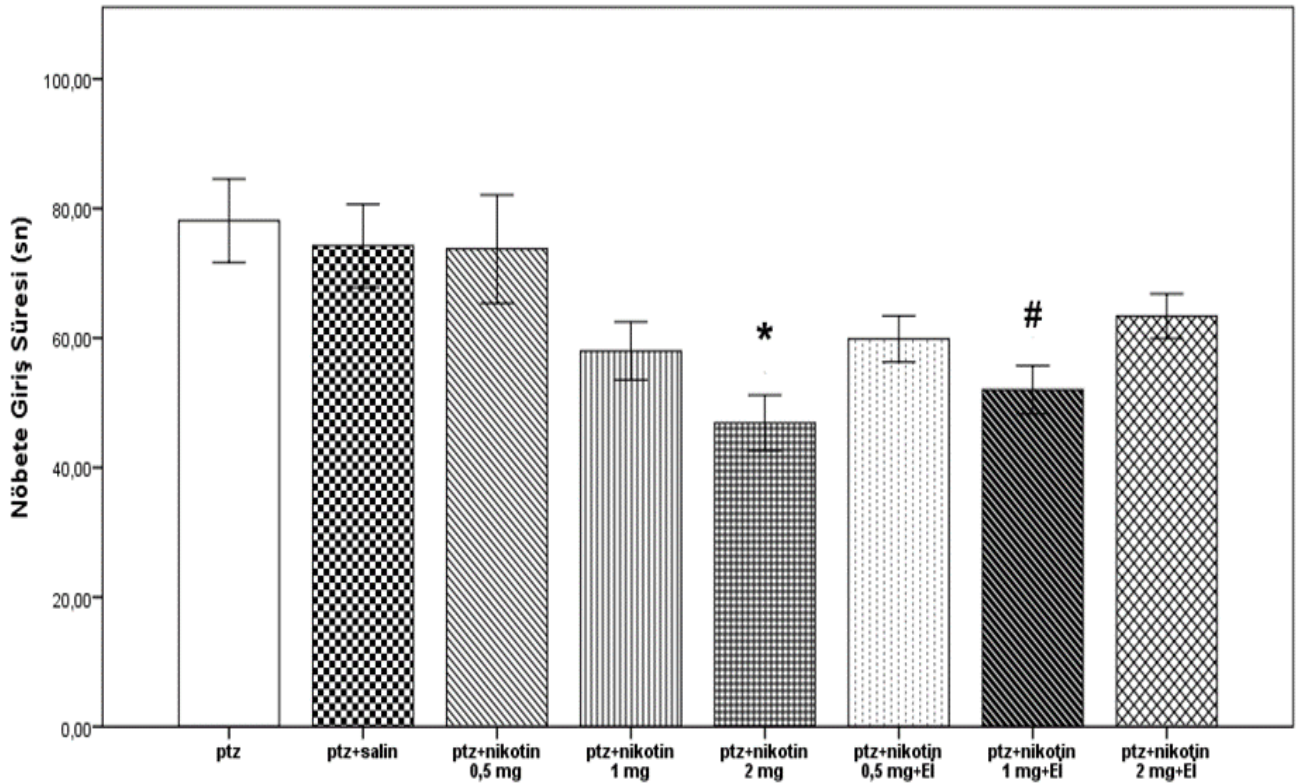
Oluşturulan veriler İstatistik Paketi (SPSS) sürüm 20.0 ile analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Veriler Varyans (tek yönlü ANOVA) kullanılarak analiz edilmiş ve Post-hoc Tukey testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Akut Olarak Verilen Enerji içeceği ve Nikotinin Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri

Nikotinin 0,5 mg/kg,1mg/kg, 2mg/kg dozlarınının 60 mg/kg PTZ ve 3.43 mg/kg enerji içeceği (Eİ) ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri şekil 2 'de görülmektedir.

Şekil-2: 0.5 mg/kg, 1mg/kg, 2 mg/kg dozlarındaki nikotinin 60 mg/kg PTZ ve 3.43 mg/kg Enerji içeceği ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri (\*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki; # p< 0.05 istatistikçe anlamlı, Tukey test). (PTZ, n=8; PTZ+Salin, n=8; PTZ+0.5 mg/kg nikotin, n=8; PTZ+1 mg/kg nikotin, n=8; PTZ+2 mg/kg nikotin, n=8;PTZ+0.5 mg/kg nikotin+Eİ,n=8;PTZ+1 mg/kg nikotin+Eİ,n=8;PTZ+2mg/kg nikotin+Eİ,n=8).



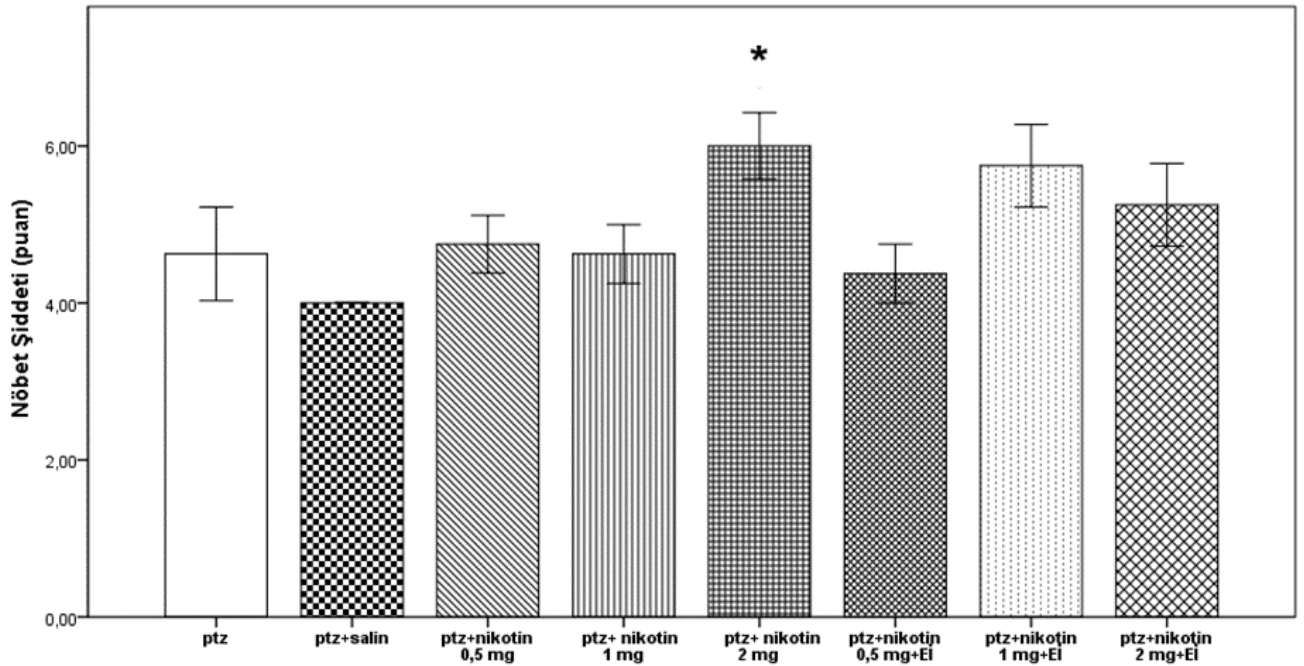
PTZ, nikotin ve enerji içeceği deneklere akut olarak verildiğinde, PTZ+1mg/kg nikotin+Eİ grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine anlamlı bir etki oluşturdu. PTZ+2 mg/kg nikotin grubu ise hem kontrol gruplarına göre hemde PTZ+0,5mg/kg nikotin grubuna göre nöbete giriş süresi üzerine anlamlı bir etki oluşturdu [F(7,56)= 4.412 p= 0.001 ANOVA test] (Şekil 2).

Grupların nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+2mg/kg nikotin+Eİ grubu ve PTZ+2mg/kg nikotin grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti (Sırasıyla  $p=0.022$  ; $p=0.048$ ; $p=0.003$ ; $p=0.014$ , Tukey test). Ayrıca PTZ+2mg/kg nikotin grubu PTZ+0.5mg/kg nikotin grubuna göre nöbete giriş süresini erkene çekti ( $p=0.017$ ; Tukey test) (Şekil 2).PTZ+1mg/kg nikotin+Eİ grubu da nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti (Sırasıyla  $p=0.22$ ; $p=0.48$  Tukey test) (Şekil 2).

#### 4.2. Akut Olarak Verilen Enerji içeceği ve Nikotinin Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri

Nikotinin 0,5 mg/kg,1mg/kg, 2mg/kg dozlarının 60 mg/kg PTZ ve 3.43 mg/kg enerji içeceği (Eİ) ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil 3 'te görülmektedir.

**Şekil-3:0.5 mg/kg, 1mg/kg, 2 mg/kg dozlarında ki nikotinin 60 mg/kg PTZ ve 3.43 mg/kg Enerji içeceği ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri (\* $p< 0.05$  istatistikçe anlamlı etki,Tukey test). (PTZ, n=8; PTZ+Salin, n=8; PTZ+0.5 mg/kg nikotin, n=8; PTZ+1 mg/kg nikotin, n=8; PTZ+2 mg/kg nikotin, n=8;PTZ+0.5 mg/kg nikotin+Eİ,n=8;PTZ+1 mg/kg nikotin+Eİ,n=8;PTZ+2mg/kg nikotin+Eİ,n=8).**



PTZ, nikotin ve enerji içeceği deneklere akut olarak verildiğinde sadece PTZ+2mg/kg nikotin grubu kontrol gruplarından PTZ+salin grubuna göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [ $F(7,56)= 2.519$   $p= 0.025$  ANOVA test] (Şekil 3).

Grupların nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında sadece PTZ+2mg/kg nikotin grubu kontrol gruplarından PTZ+Salin grubuna göre nöbet şiddetini



istatistikçe anlamlı ölçüde arttırdı ( $p=0.037$  Tukey test) (Şekil 3). PTZ+1mg/kg nikotin+Eİ grubu ile PTZ+2mg/kg nikotin+Eİ grubu nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre arttırsada bu artış istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi (sırasıyla  $p=0.509$ ;  $p=0.102$ ;  $p=0.969$ ;  $p=0.466$  Tukey test) (Şekil 3).

## 5. TARTIŞMA

Hayvanlarda yüksek dozlarda akut kafein proconvulsan, genetik olarak duyarlı odiojenik nöbetlere neden olmaktadır (De Sarro ve ark. 1997). Enerji içeceklerinin ise ana aktif bileşeninin kafein olduğu bilinmektedir. Biz çalışmamızda Ferreira ve arkadaşlarının 3 kutu (250 ml/kg) Red Bull marka enerji içeceği tüketmesine eşdeğer olarak hesapladıkları 10.71 ml/kg dozu kullandık (Ferreira ve ark 2013). Ayrıca yüksek dozda akut olarak uygulanan nikotin hipertansiyon ve epileptik aktivite ortaya çıkmasına, bunun sonucunda ise KBB geçirgenliğinde artışa neden olduğu da bilinmektedir (DeFiebre al. 1988; Üzüm ve ark. 1993). Ancak epileptik nöbetler üzerine ve özellikle nöbetlerin neden olduğu KBB permeabilesine karşı koruyuculuğu henüz tartışmalıdır.

Biz yaptığımız çalışma ile akut olarak verilen nikotinin hem tek başına epileptik nöbetlere olan etkisini hem de içeriğinde ki yüksek kafein oranlarıyla son zamanlarda oldukça tartışılan enerji içecekleri ile kombinasyonunun epileptik nöbetlere etkisini araştırdık. Bu amaç doğrultusunda deneklere nikotinin 0,5 mg/kg, 1mg/kg ve 2mg/kg dozlarını i.p. olarak verip yaklaşık bir saat kana karışması için bekledik. PTZ'nin 60 mg/kg dozu ip olarak uygulandığında 2 mg/kg nikotinin nöbet eşiğini anlamlı ölçüde düşürmüştür (Şekil 2). Ancak 2 mg/kg nikotin enerji içeceği ile kombine halde verildiğinde istatistikçe anlamlı bir etki göstermemiştir (Şekil 2).

Epileptik nöbetlere yol açtığı düşünülen nikotin ve kafeinin birlikte kullanıldığında nöbet eşiğini yukarı çekmesi oldukça ilginçtir. Enerji içeceklerinin ana aktif bileşeni olan kafeinin uyarıcı etkisinin nikotinin belirli dozlarıyla etkileşiminde nöbet eşiğini yükseltici bir etki göstermesinin altında yatan sebeplerin ne olduğunun öğrenilmesi için bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ve çalışmamızın kronik olarak da sonuçlarının çıkarılıp karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır. 2 mg/kg nikotinin 60 mg/kg PTZ ile kombinasyonu nöbet şiddetini diğer gruplara göre anlamlı ölçüde arttırmıştır (Şekil 3). 2 mg/kg nikotin 3.43 mg/kg enerji içeceği ile kombine edildiğinde ise tam tersine nöbet şiddetini istatistikçe anlamlı olmasa da düşürmüştür. Nikotin

genellikle nöro-koruyucu özelliklere sahip bir madde olarak bildirilmiştir (Borlongan et al. 1995; Riljak et al. 2007). Belki de nikotinin 2 mg/kg dozuyla enerji içeceğinin 3.43 mg/kg dozu birleştiğinde her ne kadar kafein uyarıcı bir madde olsa da belirli dozlarda nikotinin bu koruyucu özelliğini ortaya çıkarmış olabilir. Bu fikrin desteklenmesi için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Burada dikkate değer bir başka nokta da nikotinin nöbet eşiğini düşürücü etkisinin enerji içecekleri ile birlikte kullanıldığında ortadan kalkmasının tütün ve enerji içeceği kullanımını teşvik edici bir durum oluşturmasıdır. Benzer durum alkol ile enerji içeceklerinin kullanıldığı başka bir çalışmada da görülmüştür (Gözler 2016). Nikotinin enerji içeceklerinde bulunan yüksek miktardaki kafeinin epileptik nöbet eşiği üzerine bazı olumsuz etkilerini önleyici olması faydalı bir etki gibi görünse de içinde başka bir halk sağlığı sorununu barındırabilir. Aynı alkol ve nikotin gibi kafein de sürekli kullanımda bağımlılık yapan bir maddedir. Kafeinin sürekli kullananlarda konsantrasyonu artırıcı etkilerine tolerans ve bağımlılık gelişir. Bağımlılık yapan bir maddenin bağımlılık yapan başka bir madde ile karıştırılması ve birlikte kullanımı beyinde bağımlılığa yol açan ters adaptasyonu veya nöroplastisiteyi kolaylaştırabileceği gibi çoklu madde kullanımını da daha kolay hale getirir. Bu nedenle, enerji içeceklerinin çalışmamızda gözlemlenen etkilerini halk sağlığı ve bağımlılığı kolaylaştırması açısından yararlı bulmuyoruz; aksine özellikle sigara ve alkol kullanıcılarının birlikte enerji içeceği kullanımını riskli buluyoruz.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Sonuç olarak 2 mg/kg nikotin PTZ'nin 60 mg/kg dozu ile nöbete giriş süresini düşürmüş nöbet şiddetini ise arttırmıştır.

2 mg/kg nikotin enerji içeceğinin 3.43 mg/kg dozu ile kombine edildiğinde anlamlı olmasada nöbete giriş süresini düşürmüş nöbet şiddetini ise arttırmıştır.

1mg/kg nikotin enerji içeceğinin 3.43 mg/kg dozu ile kombine edildiğinde nöbete giriş süresini düşürmüş anlamlı olmasada nöbet şiddetini arttırmıştır.

Sigara kullanıcılarının enerji içeceklerini sigara ile birlikte tüketmelerini, bu kombinasyonun epilepsi üzerine getireceği risklerden ötürü önermiyoruz.

Nikotin ve enerji içeceklerinin etkileşiminin mekanizmasını aydınlatmak ve netleştirmek için ilave çalışmalar yapılmalıdır.



## 7.KAYNAKLAR

- Aranda, M., Morlock, G., (2006) Simultaneous determination of riboflavin, pyridoxine, nicotinamide, caffeine and taurine in energy drinks by planar chromatography-multiple detection with confirmation by electrospray ionization mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2006; 1131:253–260
- Arpacı, N., Ersoy, G., (2011) Enerji içeceklerinin gücü nedir? ” *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* [Bağlantıda]. 8:1. Erişim: <http://www.insanbilimleri.com>
- Artieda, J., Alegre, M., Valencia, M., (2009) Brain oscillations: pathophysiological and potentially therapeutic role in some neurological and psychiatric diseases”, *An Sist Sanit Navar*,32(Suppl 3):45-60.
- Asanuma, M., Ogawa, N., Nishibayashi, S., Kondo, Y., Mori, A., (1995) “Effects of repeated injection of cyclosporin A on pentylene-tetrazol-induced convulsion and cyclophilin mRNA levels in rat brain”, *Neurochem Res* ,20: 101-105.
- Avoli M, Louvel J, Pumain R et al.2005. “Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain”, *Prog Neurobiol*, 77(3):166-200.
- Babu, K.M., Church, R., Lewander, W. 2008.” Energy Drinks: The new eye-opener for adolescents”, *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 9, 35.
- Bahadırılı N.B, Sönmez B, Vardar E, et al. 2015.Üniversite Öğrencilerinde Enerji İçeceği Tüketim Sıklığının Araştırılması, *Bağımlılık Dergisi*, 2015, Cilt:16, Ek Sayı, 9. Ulusal Alkol ve Madde Bağımlılığı Kongresi, Poster Bildiriler: 6 pp.
- Bambal,G., Çakıl,D., Ekici,F.2011.” Models of experimental epilepsy”, *Journal of Clinical and Experimental Investigations* , 2 (1): 118-123.
- Bankstahl, M., Bankstahl, J.P., Bloms-Funke, P., Löscher, W., 2012. “Striking differences in proconvulsant-induced alterations of seizure threshold in two rat models”, *Neurotoxicology*, 33, 127—137.
- Beleslin DB, Krstic SK. (1986) Nicotine-induced convulsions in cats and central nicotinic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 24:1509–1511.
- Broide R, Salas R, Ji D, Paylor R, Patrick JW, Dani JA, De Biasi M.(2002) Increased sensitivity to nicotine-induced seizures in mice expressing the L250T alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor mutation. *Mol Pharmacol* 61:695–705.
- Bonetti, E.P., Pieri, L., Cumin, R., Schaffner, R., Pieri, M., Gamzu, E.R., Müller, R.K.M., Haefley, W.1982.” Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788: Neurological and behavioral effects”, *Psychopharmacology* ,78: 8-18.

- Buckingham SD, Jones AK, Brown LA, Sattelle DB (2009). Nicotinic acetylcholine receptor signalling: roles in Alzheimer's disease and amyloid neuroprotection. *Pharmacol Rev.* 61: 39–61.
- Budney AJ, Higgins ST, Hughes JR, Bickel WK. Nicotine and caffeine use in cocaine-dependent individuals. *J Subst Abuse.* 1993; 5:117–130.
- Carrasco C, Vicens P, Redolat R (2006). Neuroprotective effects of behavioural training and nicotine on age-related deficits in spatial learning. *Behav Pharmacol.* 17: 441–452.
- Celik E, Uzbay IT, Karakas S. Caffeine and amphetamine produce cross-sensitization to nicotine-induced locomotor activity in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30:50–55.
- Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking in adults: United States, 2007. *MMWR Weekly.* 2008; 57:1121–6.
- Chang, B.S., Lowenstein, D.H., 2003. "Epilepsy", *New England Journal of Medicine* ,349, 1257—1266.
- Chu, N.S. 1981. "Caffeine- and aminophylline-induced seizures", *Epilepsia*, 22, 85—94.
- Çiğner A. 2002. "Erişkinlerde Epilepsi", *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ders notları*, 5:115-118.
- Cloix, J.F., Hévor, T.2009. "Epilepsy, regulation of brain energy metabolism and neurotransmission", *Curr Med Chem* ,16:841-853
- Curry, K., Stasio, M. (2009) The effects of energy drinks alone and with alcohol on neuropsychological functioning. *Human Psychopharmacology Clinical Experimental*, 24, 473.
- Cutrufo, C., Bortot, L., Giachetti, A., Manzini, S.1992. "Different effects of various xanthines on pentylentetrazole induced seizures in rats: an EEG and behavioural study", *Eur. J. Pharmacol*, 222, 1—6.
- Çalışır, N., Bora, I., Irgil, E., Boz, M.2006. "Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey", *Epilepsia* , 47: 1691-9.
- Dani JA, Heinemann S: Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron.* 16:905-908 (1996).
- Dai, Y.J., Xu,Z.H., Feng ,B., Xu, C.L., Zhao, H.W., Wu, D.C., Hu, W.W., Chen, Z.2014. "Gender difference in acquired seizure susceptibility in adult rats after early complex febrile seizures", *Neurosci Bull.*, 30(6):913-22.

- De Sarro, A., Grasso, S., Zappala, M., Nava, F., De Sarro, G.B., 1997. "Convulsant effects of some xanthine derivatives in genetically epilepsy-prone rats" ,*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 356, 48—55.
- DeFiebre, C, Collins AC: Decreased sensitivity to nicotine induced seizures as a consequence of nicotinic pretreatment with long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol*. 5:55-61 (1988).
- Dikici S, ve ark. et al. 2012. Enerji içecekleri hakkında neler biliyoruz?, *Dicle Tıp Dergisi*, 39 (4): 609-613
- Dikici, S., Aydın, L.Y., Kutlucan, A., Ercan, N. 2012. " Enerji içecekleri hakkında neler biliyoruz?" , *Dicle Tıp Dergisi*, 39: 609-6013
- Dragunow, M.1986. " Adenosine, the Brain's Natural Anticonvulsant?" ,*Trends Pharmacol.Sci.*, 6 : 128 – 129.
- Emurian HH, Nellis MJ, Brady JV, Ray RL. Event time-series relationship between cigarette smoking and coffee drinking. *Addict Behav.* 1982; 7:441–444.
- Ferrea S, Winterer G (2009). Neuroprotective and neurotoxic effects of nicotine. *Pharmacopsychiatry*. 42: 255–265.
- Food and Drug Administration. "Serious concerns over alcoholic beverages with added caffeine". <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm233987.htm> .Son Erişim Tarihi:17.11.2010.
- Frary CD, Johnson RK, Wang MQ. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105:110–113.
- Gasior M, Jaszyna M, Peters J, Goldberg SR. Changes in the ambulatory activity and discriminative stimulus effects of psychostimulant drugs in rats chronically exposed to caffeine: effect of caffeine dose. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 295:1101–1111.
- Gasior, M., Borowicz, K.K., Buszewicz, G., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J., 1996a. " Anticonvulsant activity of phenobarbital and valproate against maximal electroshock in mice during chronic treatment with caffeine and caffeine discontinuation" *Epilepsia*, 37, 262—268.
- Gasior, M., Borowicz, K.K., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J., 1996b. "Chronic caffeine and the anticonvulsant potency of antiepileptic drugs against maximal electroshock " ,*Pharmacol. Biochem.Behav.*, 54, 639—644.
- Georgiev, V., Johansson, B., Fredholm, B.B., 1993. " Long-term caffeine treatment leads to a decreased susceptibility to NMDA-induced clonic seizures in mice without changes in adenosine A1 receptor number" , *Brain Research*, 612, 271—277.

Goldstein, M.K., Kaizer,S. 1969. "Psychotropic Effects of Caffeine in Man 111A Questionnaire Survey of Coffe Drinkers and its Effects in A Group of Housewives" Clin. Pharmacol. Ther. 10: 477

Görgülü Y, Taşdelen Ö, Sönmez MB, Çınar RK. 2014. Enerji İçeceği Tüketimi Sonrası Gelişen Bir Akut Psikoz Olgusu. Nöropsikiyatri Arşivi, 51: 79-81.

Gözler T.2016."Alkol ve Enerji içecekleri kombinasyonunun sıçanlarda epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisi".Yüksek Lisans tezi,Üsküdar üniversitesi,Nörobilim Yüksek Lisans programı.

Greden,J.F.1978. "Anxiety and Depression Associated with Caffeinism ",Among Psychiatric In patients A m .j . Psychiatry 135:963.

Greden,J.F.1985.Sayfa: 1024-1033."Caffeine and Tobacco Dependence in Comprehensive". Textbook of Psychiatry.Editörler: IV Kaplan HI, Sadock BJ, Williams and Wilkins. London: Baltimore.

Greden, J.F.1974. " Anxiety or Caffeinism A Diagnostic Dilemma",Am. J. Psychiatry,131,1089.

Hettema JM, Corey LA, Kendler KS. A multivariate genetic analysis of the use of tobacco, alcohol, and caffeine in a population based sample of male and female twins. Drug Alcohol Depend. 1999; 57:69–78.

Istvan J, Matarazzo JD. Tobacco, alcohol, and caffeine use: a review of their interrelationships. Psychol Bull. 1984; 95:301–326.

Johansson, B., Georgiev, V., Kuosmanen, T., Fredholm, B.B., 1996."Long-term treatment with some methylxanthines decreases the susceptibility to bicuculline- and pentylenetetrazol-induced seizures in mice: relationship to c-fos expression and receptor binding",European Journal of Neuroscience ,8, 2447—2458.

Johnson MW, Strain EC, Griffiths RR. Effects of oral caffeine pretreatment on response to intravenous nicotine and cocaine. Exp Clin Psychopharmacol. 2010; 18:305–315.

Jones HE, Griffiths RR. Oral caffeine maintenance potentiates the reinforcing and stimulant subjective effects of intravenous nicotine in cigarette smokers. Psychopharmacology (Berl). 2003; 165:280– 290. J. Rusted, L. Graupner, N. O'Connell, C. Nicholls Does nicotine improve cognitive function? Psychopharmacology, 115 (1994), p. 547

Kaboutari, J., Zendehtel, M., Habibian, S., Azimi, M., Shaker, M., Karimi, B.2012."The antiepileptic effect of sodium valproate during different phases of the estrous cycle in PTZ-induced seizures in rats", J Physiol Biochem.,68(2):155-61

- Karaagac, N., Yeni, S.N., Senocak, M., Bozluolcay, M., Savrun, F.K., Ozdemir, H.1999. "Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey", *Epilepsia*, 40: 637-42.
- Karputlu,İ.,Uzday,T.1996." L-NAME inhibits pentylentetrazole and strychnine-induced seizures in mice", *Brain Research*, 753 (1997) 98 – 101
- Kendler KS, Myers J, Prescott CA. Specificity of genetic and environmental risk factors for symptoms of cannabis, cocaine, alcohol, caffeine, and nicotine dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:1313–1320.
- Kozlowski LT, Henningfield JE, Keenan RM, Lei H, Leigh G, Jelinek LC, Pope MA, Haertzen CA. Patterns of alcohol, cigarette, and caffeine and other drug use in two drug abusing populations. *J Subst Abuse Treat*. 1993; 10:171–179
- Kozlowski LT. Effects of caffeine consumption on nicotine consumption. *Psychopharmacologia*. 1976; 47:165–168.
- Lewin ED: Nicotonic systems and cognitive function. *Psychopharmacol*. 108:417-431 (1992).
- Lipson, S.E., Montes, J.A., Devinsky, O., 2002. "Epilepsy in the alienist and neurologist, 1880—1920", *Epilepsia*, 43, 912—919
- Löscher, W. 2009." Preclinical assessment of proconvulsant drug activity and its relevance for predicting adverse events in humans", *Eur. J. Pharmacol.*, 610, 1—11.
- Marangos, P.J., Martino, A.M., Paul, S.M., Skolnick, P., 1981."The benzodiazepines and inosine antagonize caffeine-induced seizures", *Psychopharmacology*, 72, 269—273.
- Marshall WR, Epstein LH, Green SB. Coffee drinking and cigarette smoking: I. Coffee, caffeine and cigarette smoking behavior. *Addict Behav*. 1980; 5:389–394.
- Martin CA, Cook C, Woodring JH, Burkhardt G, Guenther G, Omar HA, Kelly TH. Caffeine use: association with nicotine use, aggression, and other psychopathology in psychiatric and pediatric outpatient adolescents. *Scientific World Journal*. 2008; 8:512–516.
- Morriset ,R.A., Rezvani, A.H., Overstreet, D., Janowsky, D.S., Wilson, W.A., Swartzwelder, H.S.1990." MK-801 potently inhibits alcohol withdrawal seizures in rats", *Eur J Pharmacol*,176: 103-105, 1990.
- Nellis MJ, Emurian HH, Brady JV, Ray RL. Behavior analysis of cigarette smoking. *Pavlov J Biol Sci*. 1982; 17:140–149
- Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, Bickford PC, Tighe T, Sanberg PR (2002). Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sci*. 71: 2807–2820



Osonoe, K., Mori, N., Suziki, K., Osonoe, M.1994.'' Antiepileptic effects of nitric oxide synthase examined in pentylenetetrazol-induced seizures in rats'', Brain Res, 663: 338-340.

Öztaş, B., Kaya, M.1994.'' The effect of profound hypothermia on blood-brain barrier permeability during pentylenetetrazol-induced seizures'', Epilepsy Res 19: 221-227,

Postnova, S., Finke, C., Jin, W., Schneider, H., Braun, H.A.2010.'' A computational study of the interdependencies between neuronal impulse pattern, noise effects and synchronization'', J Physiol Paris,104:176-189.

Ransom, C.B., Blumenfeld, H.2007.'' Acquired epilepsy: cellular and molecular mechanisms'' Molecular Neurology. Editörler: Waxman, S.G., Burlington: Elsevier Academic Press .

Ray RL, Nellis MJ, Brady JV, Foltin RW. Nicotine and caffeine effects on the task-elicited blood pressure response. Addict Behav. 1986; 11:31–36.

Riesselmann, B., Rosenbaum, F., Scheider, V. (1996) Alcohol and energy drink- can combined consumption of both beverages modify automobile driving fitness? Blutalkohol, 33 (4), 201.

Rose JE, Behm FM. Psychophysiological interactions between caffeine and nicotine. Pharmacol Biochem Behav. 1991; 38:333–337.

Salimaki, J, S.G., Piepponen, T.P., Rautolahti, N., Ahtee, L. (2003) The effects of systematically administered taurine and N-pivaloyltaurine on striatal extracellular dopamine and taurine in freely moving rats. Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 368 (2), 134.

Sapmaz Metin, M.2008.'' Normal ve süperovule farelerde iyonizan radyasyonun ovaryum morfolojisi, östrus siklusu ve ovulasyon oranı üzerine etkilerinin incelenmesi''.Doktora Tezi. Trakya Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji doktora programı.

Seino, M.2006.'' Classification criteria of epileptic seizures and syndromes'', Epilepsy Res,70(Suppl 1):27-33.

Shimohama S (2009). Nicotinic receptor-mediated neuroprotection in neurodegenerative disease models. Biol Pharm Bull. 32: 332–336

Sigel, E., Bannard, R.A. 1984.'' A Gama-Aminobutyric Acid / Benzodiazepine Receptor Complex from Bovine Cerebral Cortex'', J. Biol. Chem. 259 : 7219 -7223.

Sipahi H, Sönmez İ, Aydın A, et al. 2014. Enerji İçecekleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri, Farmasötik Toksikoloji AD, Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2014;3(1):39-46 pp.

Snell,G.D.1956.Sayfa 55-89. Biology of Mouse.Editör:Snell,G.D.USA: Dover Publications

Snyder-Keller ,A., Sam, C., Kellr, R.W. Jr.2000.'' Enhanced susceptibility to cocaine- and pentylenetetrazol-induced seizures in prenatally cocaine-treated rats'', Neurotoxicol Teratol ,22:231-236.

Sudakov SK, Rusakova IV, Medvedeva OF. Effect of chronic caffeine consumption on changes in locomotor activity of WAG/G and Fischer-344 rats induced by nicotine, ethanol, and morphine. Bull Exp Biol Med. 2003; 136:563–565.

Swan GE, Carmelli D, Cardon LR. Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. J Stud Alcohol. 1997; 58:182–190.

Swanson JA, Lee JW, Hopp JW. Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. Addict Behav. 1994; 19:229–256.

T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü Enerji İçecekleri Tebliği (2006). Tebliğ no /47

T.G.K., Türk Gıda Kodeksi, Enerji İçecekleri Tebliği, 04.10.2006. <http://www.kkgm.gov.tr/TGK/Tebliğ/2006-47.html>.

Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. Pharmacol Biochem Behav. 2000; 66:47–64.

Tribel, S., Sproll, C., Reusch, H., Godelmann, R., Lachenmeier, D.W. (2007) Rapid analysis of taurine in energy drinks using amino acid analyzer and fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy as basis for toxicological evaluation. Amino Acids, 33 (3), 451.

Turan, M.I., Tan, H., Cetin, N., Suleyman, H., Cayir, A.2013.'' Effects of thiamine and thiamine pyrophosphate on epileptic episode model established with caffeine in rats'', Epilepsy Res.,108(3):405-10.

Uzbay, I.T., Yeşilyurt, Ö., Çelik, T., Ergün, H., İşimer.,A. 2000.''Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats'',Behav Brain Res, 107(1-2): 153-159.

Uzbay, I.T.2003.'' Epilepsi araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri'', Türk Nöroloji Dergisi, 8: 45-54.

Üzüm G, Çurgunlu S, Hacıatioğlu M, Ercan S, Diler AS, Zıylan YZ: Protective effect of chronic administration of nicotine on neuronal and vascular functions in the brain. Eur J Neurosci Supp 6.93:358 (1993).

Varım C, Varım P, Atılgan Acar B, Vatan M.B, Kaya T, Acar T, Tamer A, et al. 2015. Enerji İçecekleri Ruhu Kanatlandırıyor ya Bedeni ?, J hum rhythm ;1(3):79-82

Vellucci, S.V., Webster, R.A., 1984. "Antagonism of caffeine-induced seizures in mice by Ro15-1788", *European Journal of Pharmacology*, 97, 289—293.

Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J.J. et al.2002. "Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition", *Eur J Neurosci.*, 15(9):1499-508.

Whirley, B.K., Einat, H. (2008) Taurine trials in animal models offer no support for anxiolytic, antidepressant or stimulant effects. *Israel Journal of Psychiatry Related Sciences*, 45 (1), 8.

Wilson, W.A., Stasheff, S., Swartzwelder, S. et al.1992. "The role of NMDA receptors in in vitro epileptogenesis", *Epilepsy Res Suppl.* , 8:157-165.

Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Litovitz T. (1997) Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches. *Pediatrics* 99:E4

Yalçın G ve ark. et al.2016. Çocuk Acil Servis Hekimlerinin Yeni Korkusu: Enerji İçecekleri, *Prusias Medical Journal* 2016;1(1):23-27

Y. Xu, J.H. Zhu, L.L. Ma, J.A. An, Y.L. Wei, X.Y. Shang Removing nitrosamines from mainstream smoke of cigarettes by zeolites Microporous Mesoporous Mater., 60 (2003), p. 125

Zhao, D., Leung, L.S., Boon, F., Cain, D.P.1994. "Persistent physiological effects caused by a single pentylentetrazol induced seizure in neonatal rats", *Brain Res Dev Brain Res* 15:190-198.

Zupec-Kania, B.A., Spellman, E.2009. "An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy", *Nutr Clin Pract* ,23:589-596.