



T. C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

Tayfun GÖZLER

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY**

İSTANBUL – 2016

T. C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

Tayfun GÖZLER

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY**

TUBİTAK 116S010

İSTANBUL – 2016

**ÜSKÜDARÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Nörobilim Anabilim Dalı Nörobilim Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından 28.09.2016 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Danışman: Prof.Dr. İ:Tayfun UZBAY
Üsküdar Üniversitesi

Üye: Prof.Dr. Mhsin KONUK
Üsküdar Üniversitesi

Üye: Prof.Dr. Turgay Çelik
Yeditepe Üniversitesi


İmza

İmza

İmza

ONAY

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

İmza

Prof. Dr. Nilgün SARP
Enstitü Müdür Vekili

ÖZET

Çalışmamızda odaklandığımız hipotez enerji içeceklerinin temel aktif bileşeni olan kafeinin hızlı bir şekilde jeneralize tonik klonik nöbetlere yol açabilmesi ve nöbet uyarıcı etkiye sahip olmasıdır. Votka ve enerji içeceği karışımının içilmesi sonrasında epileptik nöbet ve serebral iskemiye neden olan bir vakamız da mevcuttur. Ayrıca enerji içeceklerinin üniversite kampüslerinde sınav dönemlerinde uyanık kalmayı ve daha iyi çalışma performansı sağladığı yönünde ki reklamlar hızla artmaktadır. Bu reklamlar oldukça endişe vericidir. Çünkü kafeinin, uykusuz bireylerde epileptik nöbetleri kolaylaştırıcı etkisi bilinmektedir. Ayrıca yaptığımız literatür taramalarında dikkat çekici olan bir kısım bulunmaktadır. Bu kombinasyonu tüketenlerin daha önce nöbet öyküleri bulunmamasına karşın bu tüketimden sonra nöbet geçirdiklerini anlatan olgu sunumları bulunmaktadır. Üstelik çok hızlı bir şekilde popüler hale gelen alkol ve enerji içeceği kombinasyonunun epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisi hakkında literatürde herhangi bir deneysel çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ki temel amaç ise alkol ve enerji içecekleri kombinasyonunun epilepsi nöbet eşiğini değiştirip değiştirmediğini anlamak, eğer varsa bu etkinin enerji içeceğinin ana aktif bileşeni olan kafeinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek olmuştur. Bu amaç doğrultusunda deneysel epilepsi modeli oluşturulmasında Pentilenetetrazol (PTZ) kullanılmıştır. Enerji içeceği, kafein ve kahve hem tek başına hem de alkol ile birlikte, belirlemiş olduğumuz dozlarda deneklere günlük olarak verilmiş ve enjeksiyonlardan sonra nöbet aktiviteleri ayrıntılı bir şekilde skorlanarak incelenmiştir. Dolayısıyla yaptığımız bu çalışma ile ilk defa alkol ve enerji içecekleri kombinasyonunun epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisi tarafımızca incelenmiştir. Elde edilen veriler enerji içeceği'un tek başına kullanımında nöbete giriş süresini erkene çektiğini ve nöbet şiddetini oldukça fazla arttırdığını göstermiştir. Ayrıca Enerji içeceği'un alkol ile kombine kullanımında ise nöbete giriş süresini erkene çektiğini fakat nöbet şiddetini tek başına kullanımının aksine azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar enerji içeceklerinin epileptik nöbetlerle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kafein; Alkol; Epilepsi/Nöbet; Sıçan

The Effect of The Combination of Alcohol and Energy Drinks on the Threshold of Epileptic Seizures in Rats

ABSTRACT

The hypothesis focused on in that study is that caffeine, the main active ingredient in energy drinks, may rapidly lead to generalized tonic-clonic seizures and thus caffeine has a stimulating effect. In the study, there is also a case of suffering from epileptic seizure and cerebral ischemia caused by drinking a mixture of energy drink with vodka. Nevertheless the advertisements on energy drinks promoting that they provide with a better working performance keeping the students awake in exam periods at campuses are rapidly increasing as well. These advertisements are quite worrying, since it is a well-known fact that caffeine catalyzes epileptic seizures in sleepless individuals. Moreover there are several case reports about the individuals having seizures after consuming these mixtures even though these individuals have not suffered a seizure in their lives before. We found this point remarkable in our literature survey. However in the literature there is not any experimental study about the effect of the energy drink-alcohol combination on epileptic seizure threshold. Therefore the main objective of this study was to examine the effect of the energy drink-alcohol combination on epileptic seizure threshold, and if there is such an effect to determine whether this effect stems from caffeine, the main active ingredient of energy drinks. In line with this objective, Pentilene tetrazol (PTZ) was used in setting experimental epilepsy model. Energy drink, caffeine and coffee both alone and also with alcohol were daily injected to the experimental subjects in designated doses and the seizure activities of the subjects were elaborately examined by scoring after the injections. Thus the effect of the energy drink-alcohol combination on epileptic seizure threshold was examined at the first time by our study. The obtained data showed that the consumption of Energy drink alone moves the beginning of seizures to an earlier time and also increases the severity of the seizures in great measure. On the other hand, the consumption of Energy drink-alcohol combination also moves the beginning of the seizures to an earlier time, however it reduces the severity of the seizures unlike the stand-alone consumption. These results indicate that energy drinks may correlate with epileptic seizures.

Keywords: Caffeine; Alcohol; Epilepsy/Seizure; Rat

TEŞEKKÜR

Akademik hayatın ilk basamağı olan yüksek lisans eğitimim boyunca bana bilim insanında adanmışlığı, sabrı, her türlü zorluğa karşı mücadeleyi, bilim insanında doğruluğun önemini, bu doğruluğun beraberinde getireceği yüklerin ağırlığını, bu ağırlığın altından nasıl kalkılacağını, bilim insanında adaletin ve vicdanın yerini, hoşgörülü olmanın bilimdeki faziletini her zaman ve her yerde duruşuyla gösteren idolum ve danışman hocam sayın Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY'a;

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

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

Yüksek lisans eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sevgili hocam Yrd. Doç.Dr. Emel SERDAROĞLU KAŞIKÇI'ya ve bütün hocalarıma;

Laboratuvar çalışmalarım boyunca ki bu zor süreçte her 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 Hamza KULAKSIZ'a;

Bu zor süreçte manevi desteğini esirgemeyen, iyi ve kötü her anımı paylaştığım sevgili arkadaşlarıma;

Bana her zaman güvenen maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım annem ve canım babama;

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

Bu tez çalışması TÜBİTAK 2211 Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı tarafından desteklenmiştir.

Bu tez İTHENTİCATE intihal programı tarafından incelenmiş olup benzerlik oranı %14 çıkmıştır.

Tayfun GÖZLER

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.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	ii
EK 2. BEYAN FORMU	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Enerji İçecekleri Ve Dünya Pazarındaki Yeri.....	3
2.2. Enerji İçeceklerinin İçinde Bulunan Maddeler Ve Yasal Düzenlemeleri	7
2.3. Enerji İçecekleri İle Alkol Kullanımı	10
2.4. Kafein Ve Alkol Etkileşimi.....	11
2.5. Epilepsi Ve Kafein İlişkisi	15
2.5.1. Epilepsi	15
2.5.2. Kafein	16
2.5.3. Pentilenetetrazol (PTZ)	18
2.5.4. PTZ İle Uyarılan Nöbet Tipleri	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Deney Hayvanları Ve Etik Koşullar.....	22
3.2. Laboratuvar	22
3.3. Kullanılan Maddeler Ve Kullanılma Nedenleri.....	23
3.4. Deney Ve Kontrol Grupları	23
3.5. Kimyasallar	24
3.5.1 Pentilentetrazol (PTZ) Nöbetleri Ve Skorlaması.....	24
3.5.2 Dozların Belerilenmesi.....	26
3.6 Sikluslar.....	26
3.6.1 Evreleri.....	26

3.6.2 Evrelerdeki Temel Hormonal Değişimler.....	27
3.6.3 Deneyin Uygulanışı.....	29
3.7 Nöbetlerin Değerlendirilmesi.....	34
3.8 İstatiksel Analiz Yöntemi.....	35
3.9 Deneyin Sonlandırılması.....	35
4. BULGULAR.....	35
4.1. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri.....	35
4.2. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin 1-7 ve 14. Günler de Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri.....	39
4.3. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin Alkol ile Kombinasyonunun 1.- 7. ve 14.Günler de Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri.....	44
4.4. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin Alkol ile Kombinasyonunun 1.- 7. ve 14.Günler de Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri.....	49
4.5. Tek Başna Enerji içeceği İle Alkol ile Kombine Edilmiş Olan Enerji içeceğinin 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri.....	54
4.6. Tek Başna Enerji içeceği Ve Alkol ile Kombine Edilmiş Olan Enerji içeceği'nin 1.- 7. ve 14. günler de Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri.....	57
4.7. Tek Başna Kafein Ve Alkol ile Kombine Edilmiş Olan Kafeinin Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri.....	63
4.8. Tek Başna Kafein Ve Alkol ile Kombine Edilmiş Olan Kafein'in 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri.....	68
4.9. Tek Başna Kahve Ve Alkol ile Birlike Alınan Kahve'nin Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri.....	73
5. TARTIŞMA.....	84
5.1. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbete Giriş Süresi ile Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri.....	84
5.2. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin Alkol ile Kombinasyonunun 1.- 7. ve 14.Günler de Nöbete Giriş Süresi İle Nöbet Şiddeti Üzerine Etkisi.....	87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	89

7. KAYNAKLAR..... 92



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1: 2002 yılından 2006 yılına kadar, enerji içeceği satışlarında yıllık ortalama büyüme oranı. (3)**
- Şekil 2: Düzenli olarak enerji içeceği kullanan öğrenciler arasında enerji içecekleri tüketmek için en yaygın nedenleri (6)**
- Şekil 3: Yetişkin dişi sıçanların ortalama günlük sıvı alımı (ml / kg) (13)**
- Şekil 4: MCL sistemde dopamin, glutamat ve GABA nörotransmisyonu şematik bir görünüşü (14)**
- Şekil 5: Nöbet tipleri (20)**
- Şekil 6: Myoklonik nöbetler (21)**
- Şekil 7: Tonik- klonik nöbetler (22)**
- Şekil 8: Dişi ve erkek deney hayvanlarında nöbetlere yatkınlık (25)**
- Şekil 9: Metaöstrusun dönemi smear görüntüsü (28)**
- Şekil 10: Metaöstrus dönemi smear görüntüsü (29)**
- Şekil 11: Metaöstrus dönemi smear görüntüsü (30)**
- Şekil 12: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 1. gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri (36)**
- Şekil 13: Enerji içeceği, kafein ve kahve'nin 7.gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri (37)**
- Şekil 14: Enerji içeceği, kafein ve kahve'nin 14.gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri (38)**
- Şekil 15: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 1. gün de nöbete şiddeti üzerine etkileri (40)**
- Şekil 16: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 7. gün de nöbete şiddeti üzerine etkileri (41)**
- Şekil 17: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 14. gün de nöbete şiddeti üzerine etkileri (43)**
- Şekil 18: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 1. gün de 3,4 g/kg dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri (45)**
- Şekil 19: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 7. gün de 3,4 g/kg dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri (47)**
- Şekil 20: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 14. gün de 3,4 g/kg dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri (48)**

Şekil 21: Enerji içeceği, kafein ve kahve'nin 1. günde 3,4 g/kg dozundaki alkol ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri (49)

Şekil 22: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 7. günde 3,4 g/kg dozundaki alkol ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri (50)

Şekil 23: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 14. günde 3,4 g/kg dozundaki alkol ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri (52)

Şekil 24: Enerji içeceği'nin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (53)

Şekil 25: Enerji içeceği'nin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 7. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (54)

Şekil 26: Enerji içeceği'nin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 14. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (55)

Şekil 27: Enerji içeceği'nin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (57)

Şekil 28: Enerji içeceği'nin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 7. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (59)

Şekil 29: Enerji içeceği'nin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 14. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (61)

Şekil 30: Kafeinin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (63)

Şekil 31: Kafeinin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (65)

Şekil 32: Kafeinin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 7. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (66)

Şekil 33: Kafein'in 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 14. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (68)

Şekil 34: Kafein'in 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 7. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (70)

Şekil 35: Kafein'in 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile kombine kullanımının 14. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (71)

Şekil 36: Kahvenin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile birlikte kullanımının 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (73)

Şekil 37: Kahvenin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile birlikte kullanımının 7. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (75)

Şekil 38: Kahvenin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile birlikte kullanımının 14. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (76)

Şekil 39: Kahvenin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile birlikte kullanımının 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (78)

Şekil 40: Kahvenin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile birlikte kullanımının 7. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (79)

Şekil 41: Kahvenin 3.43 mg/kg dozunun tek başına kullanımı ve 3,4 g/kg alkol ile birlikte kullanımının 14. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (81)



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çalışmada kullanılan maddeler, çözünürlük durumları, temin edildikleri yer, çalışmada uygulanan dozları, veriliş yolları ve veriliş süreleri (23)

Tablo 2: Çalışmada kullanılan hayvanların grupları (grup türü, grup etiketi), her grupta ihtiyaç duyulan hayvan sayısı, doz aralıkları ve maddelerin birbirleri ile olan kombinasyonları (24)



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

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PTZ: Pentilentetrazol

QT: Quart

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotit

GABA: Gamma-aminobütirik asit

AmED: Alkol ile enerji içeceğini karışık

MTF: Monitoring the Future

FDA: U S Food and Drug Administration

MCL: Mezokortikolimbik

VTA: Ventral tegmental alan

NAc: Nucleus Accumbens

mPFC: Medial Prefrontal korteks

D2: Dopamin reseptörü

A2A: Adenozin reseptörü

WHO: World Health Organization

NMDA: N-metil-D-aspartat

GABAA: Gamma-aminobütirik asit reseptörü

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

cGMP: Siklik guanozin mono fosfat

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

EEG: Elektroensefalografi

NPFUAM: Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma merkezi

SF: Serum Fizyolojik

İP: İntraperitoneal

OG: Oral gavaj

MS: Musluk suyu

P: Proöstrus

Ö: Östrus

D: Diöstrus

M: Metöstrus

K: Kornifiye hücreler

N: Nötrofil

E: Epitel hücresi

FMJ: First myoclonic jerk

TGE: Tonic generalized extension

GCS: Generalize clonic seizure

KL: Korpus Luteum



1. GİRİŞ

Enerji içeceklerinin benzeri olarak 1949'lu yıllarda Amerika Chicago'da bir takım içeceklerin üretildiği bilinmektedir. Yine 1960'lı yıllarda Japonyada ve 1980'li yıllarda İngilterede enerji içeceklerine benzer içeceklerin üretildiği bilinmektedir. Enerji içecekleri adıyla dünya da bugünkü manada kullanımı 1980 'li yıllara, Türkiyede ise satışa çıkması 1990'lı yıllara denk gelmektedir (Dikici ve ark. 2012).

Enerji içecekleri'nin Türk Gıda Kodeksinde ki yönetmeliğine göre tanımı (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" şeklindedir (Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı 2006). Red Bull şirketi ise tüketme gereğini çeşitli yararlar ile tanıtmaktadır. Örneğin, geliştirilmiş performans, dayanıklılık, konsantrasyon, reaksiyon hızı ve artan metabolizma dahil olmak üzere (Red Bull sitesi 2008). Her ne kadar pek çok enerji içecekleri performans artırıcı etkileri iddiaları ile pazarlanmakta olsa da bu tür etkilerin varlığı ve derecesi tartışma konusudur (Reissig ve ark. 2009).

Enerji içeceklerinin ana aktif bileşeninin kafein olduğu bilinmektedir. Kafeinli alkollü içeceklerin tüketimi ile birkaç ölüm raporları ve bu kombinasyonunun tüketimini izleyen dönemde, hastaneye yatış ile potansiyel tehlikeler bu kombinasyona odağı artırmıştır (Franklin ve ark. 2014). Buna karşılık FDA kafein "güvensiz gıda" açıklamasını yapmıştır (FDA 2010). Ayrıca 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 ve ark. 1993; Jhansson ve ark. 1996).

Bu çalışmada amacımız çok hızlı bir şekilde popüler hale gelen alkol ve enerji içeceği kombinasyonunun epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisini incelemektir.

Bu çalışma; sonuçlarıyla enerji içecekleri hakkında ki literatürün eksikliğini gidermesi, tek başına ya da alkol ile kombine enerji içecekleri tüketiminin insan sağlığına ve özellikle epilepsi hastalarına olan etkileri konusunda, ülkemizi ve dünyayı bilgilendirmesi ve oluşturduğumuz hayvan modelleri ile bu kombinasyonun ödüllendirici

ve takviye edici özellikleri altında yatan mekanizmalara yeni yaklaşımlar getirebilmesi için planlanmıştır.

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



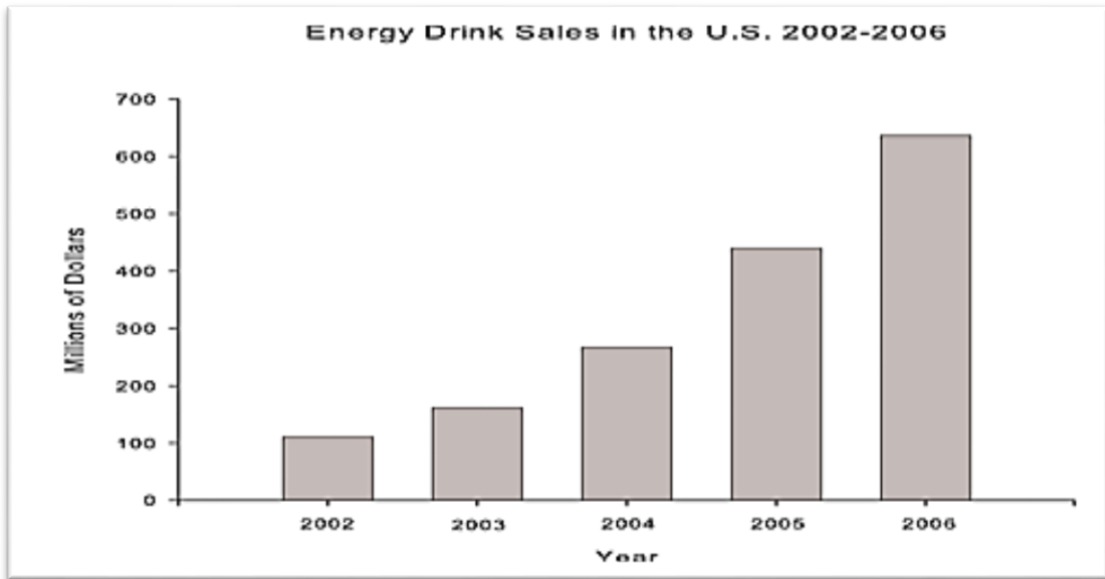
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enerji İçecekleri Ve Dünya Pazarındaki Yeri

Enerji içecekleri ilk olarak 1960 yıllarında Asya ve Avrupa'da tüketilmiş, 1980'li yıllarda ise önce Avrupa daha sonrada Kuzey Amerika'da popüler hale gelmiştir. Dünya çapında enerji içeceği tüketimi her geçen yıl artmaktadır (Görgülü ve ark. 2014). 1997 yılında ABD ve 1987 yılında Avusturya'da "Red Bull" un tanıtımı, yüksek kafein içeriği pazarlama yönünden "enerji içecekleri" sloganı ile yeni bir eğilime yol açmıştır (Reissig ve ark. 2009). 2006 yılında dünya çapında başlatılan yaklaşık 500 yeni markalarla kuruluşundan bu yana, enerji içeceği pazarı, katlanarak büyümüştür (Johnson 2006). Sadece 200 yeni marka Temmuz 2007 tarihinden sonra 12 aylık dönemde ABD'de açılmıştır (Packaged Facts 2007). Enerji içeceklerinde pazar lideri 160 ülke ile Enerji içeceği marka enerji içeceğidir.

2002 yılından 2006 yılına kadar, ABD' de enerji içeceği satışlarında yıllık ortalama büyüme oranı % 55 olmuştur. Bu büyüme Şekil-1 de gösterilmiştir (Packaged Facts 2007).

Şekil- 1: 2002 yılından 2006 yılına kadar, enerji içeceği satışlarında yıllık ortalama büyüme oranı. Veriler süpermarketler, ilaç depoları ve Wal-Mart dışındakileri aldığınızda raf olarak 32.000 üzerinde mağazalardan alınan tarayıcı verilerine dayanmaktadır.



(Packaged Facts 2007).

2006 yılı datalarına göre dünya da enerji ieeği kullanımı 3,43 milyar litre iken, 2012 yılı datalarına göre 4,8 milyar litreye yaklaşmıştır (Reissig ve ark.2009).Amerika Birleşik Devletleri 2007' den beri her yıl kişi başına 3.8 qt birim, yaklaşık 290 milyon galon ile enerji içeceklerinde dünyanın en büyük tüketicisidir (Weise 2008). Enerji içeceklerini öğrenciler, sporcular ve yaş Aralığı 21-35 arası olan bireyler sıkça tk etmektedir. Ayrıca dünya da enerji ieeği tk etim yaşı gittikçe düşmektedir (Dikici ve ark. 2012). Amerika'da yapılan bir çalışma da 18-24 yaş grubunun, 60 ve üstü yaş grubunda ki yetişkinlerden 10,7 kat daha fazla enerji içecekleri tk ettiği tespit edilmiştir (Park ve ark. 2013).

Türkiye'de ise enerji içecekleri tk etimi giderek artıyor ve sektörün önemli bir pazarı haline geliyor. Türk enerji ieeği pazarında yıllık tk etim yaklaşık 50 milyon kutudur. Bu tk etim Ortalama %30-40 oranında her yıl genişlemektedir. Yaklaşık 40 yerli ve yabancı firmalar pazarda aktiftir (Iyadurai ve Chung 2007).Enerji ieeği pazarının geliri 2011 yılında Türkiye'de 320 milyon dolar civarında olup, kullanım miktarının 26,3 milyon litre olduğu söylenmektedir. 2012 yılına gelindiğinde ise tk etim miktarının artarak yaklaşık 30 milyon litreyi bulduğu ifade edilmiştir (Anonim 2013).

Türkiye'ye kıyasla batı toplumlarında enerji ieeği kullanımı yüksek seviyelerdedir. Bunun nedeni enerji ieeği şirketleri Türkiye'den önce bu ülkelerin pazarına girmiş ve bu toplumlar enerji içecekleri ile çok daha önce tanışmışlardır. Ancak çarpıcı ve şaşırtıcı olan, alkole enerji içecekleri ilave etme düzeyi Batı lkeleri ile Türkiye'de aynı seviyede bulunmaktadır (Bulut ve ark. 2014).

Red Bull şirketi tk etme gereğini çeşitli yararlar ile tanıtılmaktadır. Örneğin, geliştirilmiş performans, dayanıklılık, konsantrasyon, reaksiyon hızı ve artan metabolizma dahil olmak üzere (Red Bull sitesi 2008). Her ne kadar pek çok enerji içecekleri performans artırıcı etkileri iddiaları ile pazarlanmakta olsa da bu tür etkilerin varlığı ve derecesi tartışma konusudur (Reissig ve ark. 2009). Türk Gıda Kodeksi de yaptđı tanım ile enerji içeceklerini enerji verici içecekler olarak görmektedir.

Ancak;

Enerji içeceklerinin sloganlarında çoklukla geçen “Bir fincandaki kadar kafein” aslında gerçeği yansıtılmamaktadır (Seifert ve ark. 2011). Özellikle enerji içeceği alımından sonra hissedilen enerjik tablo; vücutumuzda doğal olarak bulunan adrenalin gibi kimyasalların hızlı bir şekilde boşalmasına sonrasında da yoğun bir yorgunluğa neden olmaktadır (Arria ve O’Brien 2011).

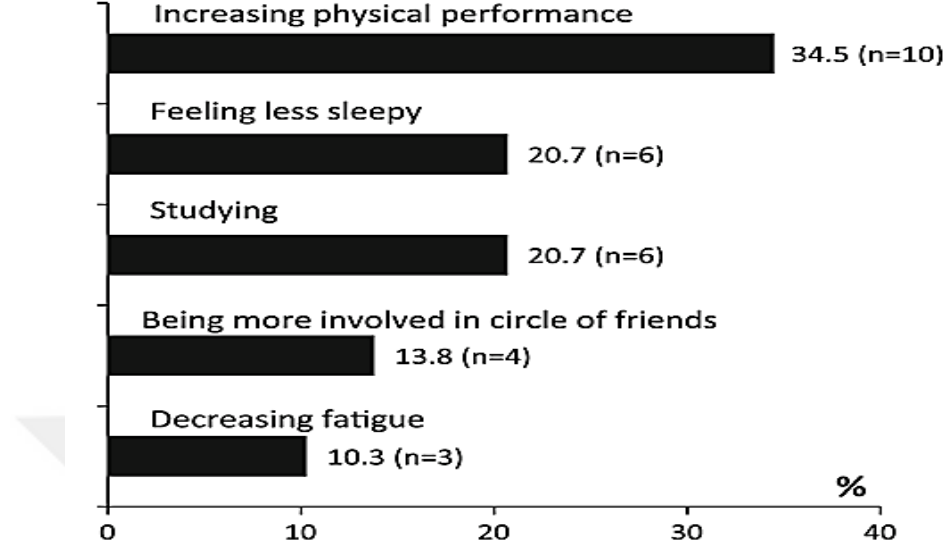
Enerji içecekleri kullanımından sonra oluşan bu olumsuz tablodan nedense hiç bahsedilmemektedir.

Bunun sebebi reklamlarda ısrarla dile getirilen enerji içeceği alımı sonrasında, kişinin kendisini daha enerjik hissettiği ifadesi özellikle tekrarlatılarak, hedonistik (haz merkezli) duygulanım hedef alınmakta, böylelikle alınan enerji içeceği miktarının daha da artırılması hedeflenmektedir (O’Brien ve ark. 2008).

Bu durumun sigara üreticilerinin pazarlama taktiği ile benzerlik göstermesi enerji içeceği pazarına masum bakılmaması gerektiğini göstermektedir. Ancak toplumun sigara konusundaki bilinç düzeyi ve hassasiyeti ile kıyaslandığında; enerji içeceğine ait bilinç düzeyi maalesef yeterli gözükmemektedir.

Dünyada enerji içecekleri tüketiminde birinci sırada bulunan ABD’de ki üniversite öğrencileri ile ülkemizde eğitim alan üniversite öğrencilerini enerji içeceği tüketimi bakımında karşılaştırdığımızda endişe verici sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada düzenli olarak enerji içeceği kullanan öğrenciler arasında, enerji içecekleri tüketmek için en yaygın nedenler Şekil 2’de gösterilmiştir (Bulut ve ark. 2014)

Şekil- 2: Düzenli olarak enerji içeceği kullanan öğrenciler arasında enerji içecekleri tüketmek için en yaygın nedenleri (N=29).



(Bulut ver ark. 2014).

Bulut ve ark.(2014)'nın yaptıkları çalışmada enerji içecekleri kullananların oranı % 22,5 çıkmıştır. Amerika'da yapılan bir çalışmada üniversite öğrencilerinin enerji içecekleri kullanma oranı ise % 52,1 çıkmıştır (Spierer ve ark. 2014). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada daha enerjik olmak, alkollü kokteyllerde daha uzun kalmak için uyanık kalmayı ağılamak ve tadı uzun süre konsantre hissetmek gibi nedenler, enerji içeceklerini kullanmada en yaygın sebepler olarak gösterilmiştir (Atilla ve Çakır 2011; İşçioğlu ve ark. 2010). Amerika'da üniversite öğrencileri arasında yapılan başka bir çalışmada uyku halini önlemek, enerji artırmak ve partilerde alkol ile karıştırmak, enerji içeceği kullanımının en yaygın nedenlerinden gösterilmiştir (Malinauskas ve ark. 2007). Dikkat edildiğinde ABD yaşayan üniversite öğrencileri ile ülkemizde yaşayan üniversite öğrencilerinin enerji içeceklerini tüketmelerinde ki sebepler çoğunlukla aynı gözükmektedir. Ege Üniversitesinden gönüllü 500 öğrenci üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucuna göre ise öğrencilerin %78'inin hayatında en az bir kez enerji içeceği tükettiği belirlenirken, %22'sinin hiç enerji içeceği tüketmediği belirlenmiştir (İşçioğlu ve ark. 2010). Düzenli enerji içeceği tüketen grup ise %2 olarak saptanmıştır.. Kullanımı bu kadar yaygın olmasına rağmen öğrencilerin %69'luk kısmının enerji içeceğinin içeriği

hakkında herhangi bir bilgisi olmadığı tespit edilmiştir. Eğitimli tüketici olarak değerlendirilebilecek bir grubun bu kadar yüksek oranda enerji içeceğinin içeriği hakkında bilgisiz oluşu oldukça anlamlıdır. Aynı çalışmanın verilerine göre; öğrencilerin %58'i enerji içeceğinin üzerinde herhangi bir uyarı olmadığını belirtmişlerdir. Enerji İçeceklerinin neden tercih edildiği sorusuna ise, öğrencilerin %43'ü enerji içeceğini uyanık kalmak, %61'i alkol ile kokteyl yapmak amacı ile tüketirken, %35'i lezzeti için tükettiklerini ifade etmişlerdir.

2.2. Enerji içeceklerinin içinde bulunan maddeler ve yasal düzenlemeleri

Üreticileri enerji harmanı olarak adlandırdığı enerji içeceğini oluşturmak için yaygın madde olan kafein ile birlikte taurin, Glukuronolakton, guarana ve B vitaminlerini kullanmışlardır (Higgins ve ark. 2010).

Enerji içeceklerinde bulunan kafeinin fiziksel ve zihinsel fonksiyonları arttırıcı , dikkat ve konsantrasyonu arttırıcı, ruh halini iyileştirici, dayanıklılık ve fiziksel performans arttırıcı etkilerinin olduğu bildirilmektedir (İşçioğlu ve ark., 2010; Petit ve ark., 2011; Giles ve ark., 2012). Uzun zamanlı aktivitelerde, kafeinin bu etkisi, lipoliz ve yağ oksidasyonunu arttırması, kas glikojen yıkımını azaltması ile açıklanmaktadır (Kovacs ve ark. 1998). “Türk Gıda Kodeksi Enerji İçecekleri Tebliği” ne göre enerji içeceklerindeki kafein miktarı 150 mg/L ile sınırlandırılmıştır (TGK 2006). Kafeine daha geniş bir şekilde ilerleyen kısımlarda değinilecektir.

Burada dikkat edilmeyen ama oldukça önemli olan kısım ise enerji içeceklerine çok sık ilave edilen ginseng ve guarana gibi uyarıcılardır. Bu uyarıcılar kafeinin etkisini arttırmakta, 1 gram guarana 40 mg kafein içermektedir. Enerji içeceklerinin içinde bulunan, kola nut, çay, yerba mate, kakao gibi kafein içeren maddeler bulunmaktadır. Bu maddelerin ürün etiketlerinde yazılma zorunluluğu bulunmadığı için bilinmemekte fakat kafein miktarındaki artışa sebep olmaktadır (Heneman ve ark. 2007; Babu ve ark. 2008). (Yapılan çalışmalar, taurinin dopamin üretimini artırarak lokomotor aktiviteyi artırdığını, alkolün neden olduğu amneziyi azalttığını ve karaciğer üzerindeki alkolün toksik etkisini azaltabildiğini göstermiştir (Olive 2002; Dikici ve ark. 2012).

Glukuronolakton: Glukolonakton insan bünyesinde, az miktarda üretilen, doğal olarak oluşan bir maddedir. Glukuronolakton takviyesi kanser ve tümör oluşumuyla

bunların etkilerini ortadan kaldırmak için ayrıca vücudun doğal savunma mekanizmasını güçlendirmek için teşvik edilmektedir (Zóltaszek ve ark. 2008). Ne yazık ki, bu madde ile ilgili insanlarda çok az araştırma yapılmıştır. Bu nedenle bu bileşiğin, zararlı veya yararlı olup olmadığı ile ilgili yorum yapılamaz.

Taurin: Taurin, bir kükürt ihtiva eden amino asittir. insanlarda en çok bulunan hücre-içi amino asidi ve insan diyetinin normal bir bileşenidir (Gaul 1989). Taurinin iskelet kası kasılma fonksiyonunu modüle eden ve egzersiz kapasitesiyle performansı arttırdığını gösteren bazı kanıtlar mevcuttur. Ayrıca, egzersize bağlı DNA hasarını azaltabilir; Ancak, bu kesin olarak ortaya konmamıştır (Ballard ve ark. 2010). Taurin safra asidi konjugasyonunu ve kolestazi önleme de dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik ve fizyolojik işlevlere sahiptir. Antiaritmik, inotropik ve kronotropik etkilere, merkezi sinir sistemi nöromodülasyonuna, retina gelişimi ve fonksiyonuna ve antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (Lourenco ve Camilo 2002). Taurin ayrıca hücre zarı stabilizasyonuna, osmoregülasyonuna ve detoksifikasyonuna yardımcıdır (Sato ve Kurasaki 2003).

Guarana: Güney Amerika kaynaklı ‘Paullinia cupana’ ve ‘Sapindaceae’ bitkisinin tohumlarından elde edilen enerji verici özelliği olan bir maddedir. Yüksek oranda kafein, teobromin, teofilin ve tanin içermektedir. Özellikle Eİ içindeki kafeinin gizli artışına neden olan maddedir (Babu ve ark. 2008). Guarana tohumları % 2 ila % 8 arasında değişen seviyeleri ile dünyanın en fazla kafein içeren bitkisidir. Guarana da uyarıcılar theobromine ve teofilin bulunur (Miranda ve ark,2009).

Ginseng: ‘Ginseng dünyada en çok kullanılan bitkisel takviyelerden biridir. Birçok hastalık tedavisi ve önlenmesi için kullanılır. Enerji artırıcı, stresi azaltıcı ve hipotalamus ile hipofiz bezlerini uyararak belleği arttırıcı özellikleri olduğu söylenmektedir (Higgins ve ark. 2010). Ginseng ile ilişkili yan etkiler; hipotansiyon, ödem, çarpıntı, taşikardi, serebral arterit, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, mani, vajinal kanama, amenore, ateş, iştah bastırma, kaşıntı, kolestatik hepatit, mastalji, öfori, ve neonatal ölümdür (Clauson ve ark. 2003).

Ginkgo biloba: Ginkgo biloba ekstresi ‘‘Ginkgo biloba’’ ağacının yapraklarından elde edilir ve yüzyıllardır geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktadır (Nicolai ve ark. 2009). Ginkgo biloba özü, antioksidan özelliklere sahiptir. Kan hücrelerinin yapışmasının

azalttığı, trombositler ve düz kas hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ettiği, iyon kanalları etkilediği ve sinyal transdüksiyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (Zhou ve ark. 2004).

Şeker: Genellikle enerji içeceklerindeki şeker (yüksek fruktozlu mısır şurubu ya da sukroz) içerir. Enerji içeceklerinin bir kutusunun içinde verilen şeker miktarı tipik olarak yaklaşık 54 gramdır. Bir çay kaşığı yaklaşık 4 gram ağırlığındadır. Yani enerji içeceklerinin bir kutusundaki şeker yaklaşık 13 çay kaşığıdır (Higgins ve ark. 2010).

B vitaminleri: B vitaminleri tiamin, riboflavin, niasin, pantotenik asit, piridoksin hidroklorür, biotin, inositol, ve siyanokobalad içerir. Enerji içecekleri büyük miktarda şeker içerdiğinden, bu vitaminler enerji ilavesi ve şekeri dönüştürmek için gerekli malzemeler olarak lanse edilmektedir. Bu nedenle enerji içeceği firmaları enerji içeceklerindeki, B vitaminlerinin basit şekerler tarafından sağlanan tüm enerji kilidini açmak için gerekli anahtar olduğunu ve ekstra enerji sağlayabileceğini iddia etmektedirler(Higgins ve ark. 2010).

Tiamin (B1 vitamini): Karbonhidrat metabolizmasının bir anahtar enzimidir. Koenzim ve haberci görevini görür (Ba 2008).

Riboflavin (B2 vitamini): Solunum zinciri için gereken'' flavoenzymes'' dir. Bu yüzden aynı zamanda, katı yağlar, karbonhidratlar ve proteinlerin ilgili enerji metabolizmasını desteklemektedir (Lakshmi 1998).

Niasin (B3 vitamini): Nikotinamid adenin dinükleotit (NADH), indirgenmiş formundan sentezlenir. Bu koenzim oksidatif fosforilasyonda protonların temini için gerekli ve hücrelerde enerji üretiminde önemli bir rol oynamaktadır (Sauve 2008).

Pantotenik asit (B5 vitamini): Yağlı asit oksidasyon gibi, koenzim A, α -ketoglutarat ve piruvat dehidrojenaz oluşumu için gereklidir (Depeint ve ark. 2006).

Piridoksin hidroklorür (B6 vitamini): Amino asit ve homosistein metabolizmasının, glukoz ve lipit metabolizması, nörotransmitter üretimi, DNA ve RNA sentezinde yer alan bir koenzimdir (Spinneker ve ark. 2007).

Biotin (B7 vitamini): Glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonu için gerekli decarboxylases koenzimdir (Depeint ve ark. 2006).

Inositol: En sık görülen formu myo-inositoldür. Bu, hücre membranlarının bir parçası olan, karaciğer proses yağlara yardımcı bir rol oynar ve kas - sinir fonksiyonu katkıda bulunur (Balla 2009).

Siyanokobalamin (B12 vitamini): DNA üretimi için gerekli olan sinir hücresi fonksiyonu korumaya yardımcı olur ve kırmızı kan hücresi oluşumunda önemlidir (Depeint ve ark. 2006).

Antioksidanlar: Antioksidanlar vücuda yardımcı olma ve kas hücrelerinin hasarı azaltma aşamasında kurtarma için vardır (Williams ve ark. 2006).

Enerji içeceklerinin ana aktif bileşenin kafein olduğunu yukarıda belirtmiştik. Bu maddelerin tek başlarına ve kafeinle birlikte aşırı kullanımından kaynaklanan akut ve uzun süreli etkileri tam olarak bilinmemektedir (Reissig ve ark. 2009).

2.3. Enerji içecekleri ile alkol kullanımı

Alkol, merkezi sinir sisteminin önemli nörotransmitterlerinden adenozin, dopamin, GABA, glutamat ve serotonin gibi birçok nörotransmitter sistemlerini etkileyen geniş bir yelpazeye sahiptir. Mezolimbik dopamin ödül yolağı ile etkileşimi de bağımlılığa ve alkolü kötüye kullanımı sürecine katkıda bulunabilir (Lovinger 2008).

Enerji içeceklerinin alkol ile beraber tüketilmesi ergenler arasında oldukça popüler durumdadır (Reissig ve ark. 2009). 2012 ABD Monitoring the Future (MTF) anket verilerine göre 12. sınıf öğrencilerinin yaklaşık% 26'sı, üniversite öğrencilerinin % 34'ü ve genç yetişkinlerin% 37'si (yaşları 19-28) son bir yıl içinde en az bir kez Alkol ile enerji içeceğini karışık (AmED) tükettiğini ortaya koymuştur (Johnston ve ark. 2013a,b).

Droste ve ark. (2014)'ı tarafından enerji içecekleri ve alkol karışık (AmED) tüketimi ile ilgili kişilerin motivasyonları yeni bir rapor ile incelenmiştir. Katılımcıların, enerji içeceklerini alkol ile tükettikleri zaman daha keyifli bir deneyim olduğunu gördüklerini ve AmED ile motive olduklarını bildirmişlerdir. Bugüne kadar bilimsel kanıtların çoğunluğu, AmED kullanımıyla yalnız başına alkol kullanımı karşılaştırıldığında, AmED'in aşırı içme ve alkol bağımlılığı risklerine (riskli cinsel davranışlar ve etkisi altında iken araç kullanımı dahil) sebep olduğu ortaya koyulmuştur (Marczinski ve Fillmore in press). İlginçtir, yayınlanmış çalışmaların önemli bir bölümü

(yalnız alkol ile karşılaştırıldığında) AmED ile ilgili zararların ve tehlikelerin oluşabileceğini vurgulamaktadır; çünkü AmED içme sırasında tüketiciler daha az sarhoş hissettiklerini söylemiştir (Marczinski 2014). Enerji içecekleri ile kombine edildiğinde alkol içme deneyimi daha ödüllendirici ve zevkli ise, tüketicilerin daha fazla alkol kullanımı muhtemeldir (Marczinski 2014).

Enerji içeceklerinin alkolle beraber tüketilmemesi gerektiği ürün etiketlerinde yazmasına rağmen en çok kullanım alanının alkolle beraber olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar, enerji içecekleri ile birlikte alkol tüketenlerin, sadece alkol tüketenlere göre 2 kat daha fazla alkol aldıklarını ortaya koymuştur (Wolk ve ark. 2012; İşçioğlu ve ark. 2010). Şu anda, tek başına alkol ile karşılaştırıldığında enerji içeceği ve alkol kombine etkilerini araştıran az sayıda çalışma vardır (Alford ve ark. 2012).

2.4. Kafein ve alkol etkileşimi

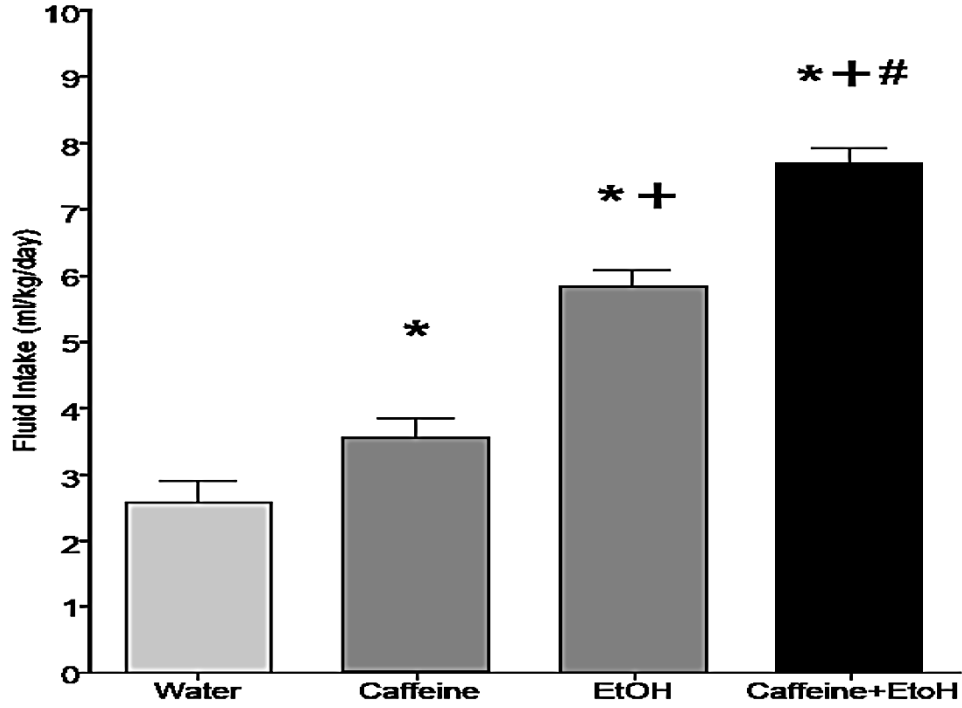
Kafein (1,3-trimetilksantin) dünyada ve özellikle ABD'de en çok kullanılan psikoaktif maddedir (James 1991; Gilbert 1984). Enerji içeceklerinin ana aktif bileşenin kafein olduğunu yukarıda belirtmiştik. Kafein alkol bağımlılığının gelişmesini teşvik edebilir (Franklin ve ark. 2014) Çeşitli raporlar, kafeinin alkol ile birlikte kullanılmasının alkol alımını ve tehlikeli alkol içmeyi arttırdığını göstermektedir (O'Brien ve ark. 2008; Peacock ve ark. 2012; Thombs ve ark. 2011; Arria ve ark. 2011). O'Brien ve ark. (2008)'ı yaptıkları çalışmalarında alkol ve kafein karışık kullanan öğrencilerde daha ağır alkol içme atakları ve haftalık zehirlenmelerin iki kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bulgular etanolün psikomotor toleransı tek başına ilaç deneyimi olan kişilerle karşılaştırıldığında, kafein ve etanol birleştirerek bir öyküsü olan insanlarda arttığını göstermektedir (Fillmore ve ark. 2002). Marczinski ve ark. (2011)'ı yaptıkları çalışmada kafeinin etanol ile uyarılan motor beceri bozukluklarını azalttığını bildirmişlerdir. Alkol ve kafeinin karıştırmanın zararlı etkileri ABD ve Kanada da rapor edildi (Franklin ve ark. 2014). Yüksek kafeinli enerji içecekleri ve ön kafeinli alkollü içeceklerin artan tüketimi kafein ve etanol tüketim düzeyini yüksek hale getirmiştir (Franklin ve ark. 2014). Genç içicileri bu kokteyller birçok hedef pazar yapmıştır (Marczinski ve ark. 2011) ve bu içeceklerin popülerliğine katkıda bulunmuştur (Mart 2011). Kuzey Koraline Koleji 2006 Web tabanlı anketlerde alkol aldığını söyleyen öğrencilerin %24'ünün enerji içeceği ile karışık alkol aldığı gösterildi (O'Brien ve ark. 2008). ABD 'deki üniversite öğrencileri

üzerinde yapılan başka örnek bir ankette katılanların neredeyse yarısı enerji içeceği ile karışık alkol tükettiğini söylemiştir (Marczinski 2014). Türkiye'deki üniversite öğrencilerinde görülme sıklığı ise %40 olarak rapor edilmiştir (Atilla ve Çakır 2011).

İnsanlarda ve hayvanlarda kafeinin ve enerji içeceklerinin etanol ile indüklenen sedasyonu azalttığı bildirilmiştir (Ferreira ve ark. 2006; Smith 2013; Ferreira ve ark. 2004). Kafeinle birlikte alkol tüketildiği zaman genç tüketicilerde alkole bağlı olumsuz sonuçların riskleri azalmamaktadır (MacKillop ve ark. 2012). ABD ve Kanada da bazı deliller alkole kafein ekleyerek aslında bu risklerin arttırıldığını göstermektedir (Franklin ve ark. 2014). Ne olursa olsun alkol alımını kafein kolaylaştırmıştır. Bu davranışların uzun vadeli sonuçları endişe vericidir (FDA 2010). Kafeinli alkollü içeceklerin tüketimi ile birkaç ölüm raporları ve bu kombinasyonunun tüketimini izleyen dönemde, hastaneye yatış ile potansiyel tehlikeler bu kombinasyona odağı arttırmıştır (Franklin ve ark. 2014). Buna karşılık FDA kafein ‘güvensiz gıda’ açıklamasını yapmıştır (FDA 2010).

Franklin ve ark.'nın (Franklin ve ark. 2014) dişi sıçanlarda yaptıkları çalışmada sıçanlar kafein alımı açısından değerlendirilmiştir. Su, 0.3mg/ml kafein, %15' lik etanol 14 gün boyunca günde 1 saat erişimle değerlendirilmiştir. Sonuçlar da kafeinli etanol alımının belirgin olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (Şekil 3).

Şekil- 3: Yetişkin dişi sıçanların ortalama günlük sıvı alımı (ml / kg) tarafından 1 saatlik / günlük sınırlı erişim içme oturumları üzerinde 2 hafta sürer P (n = 18-30 / grup). * Su vs p <0.05 belirtir; + P <0.05 vs, 0.3 mg / ml kafein belirtir; # P <0,05 vs% 15 h / h etanol gösterir.



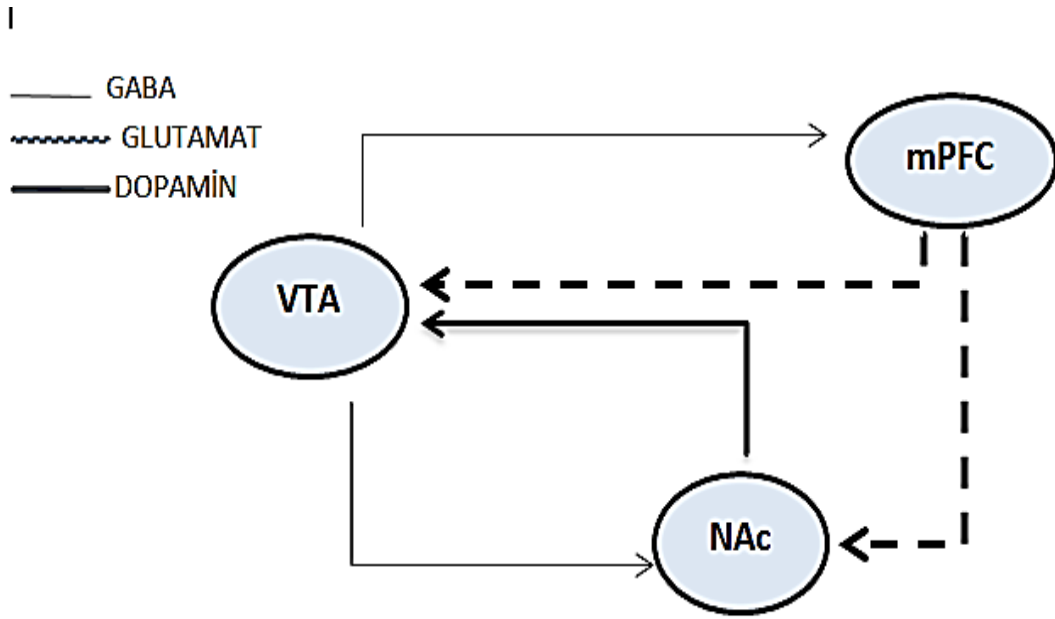
(Franklin ve ark. 2014)

El Yacoubi ve ark. (2003)'ı 25 mg/kg kafein etanol kaynaklı doğrulma kaybının farelerde refleks süresini azalttığını bildirmiştir. Ferreira ve ark. (2004)'ı yaptıkları çalışmada kafeinli enerji içecekleri etanolün lokomotor-depresif etkilerini zayıflatabilir olduğunu göstermişlerdir. Öyle ki 10.71 ml / kg Red Bull anlamlı olarak İsviçreli farelerde 2.5 g / kg etanolün sedatif etkilerini azaltmıştır. Başka bir çalışmada kafeinin, erkek farelerde etanol tüketme isteğini teşvik ettiği gösterilmiştir (Kunin ve ark. 2000).

Kafein ve etanol dopaminerjik ve adenezinerjik nörotransmisyonu etkilemektedir. Şekil-4, MCL sistemde dopamin, glutamat ve GABA nörotransmisyonu şematik bir görünüşünü göstermektedir.

Bunun yanı sıra kafein ve etanole maruz kalma seçilen bu sinyalleri bir şekilde etkileyebilir olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (Franklin ve ark. 2014).

Şekil- 4: MCL sistemde dopamin, glutamat ve GABA nörotransmisyonu şematik bir görünüşü.



(Franklin ve ark. 2014)

NOT: VTA: Ventral tegmental alan; NAc: Nucleus Accumbens; mPFC: Medial Prefrontal korteks; MCL: Mezokortikolimbik.

Kafein adenozin reseptörleri antagonistidir. Enerji içecekleri adenozin sisteme yapılacak değişikliklerle alkolün etkilerini değiştirebilir. Ayrıca, alkol ve kafein dopamin aktivitesini değiştirebilmektedir. Adenozin reseptörleri (özellikle A2A reseptörleri) aktivasyonu dopamin iletimini engellemektedir (Cecile ve Marcinski 2014). Örneğin adenozin antagonisti olan kafein D2 reseptör aktivasyonu ile lokomotor aktiviteyi arttırmaktadır (Fuxe ve ark. 1993). Önceki bir çalışmada, geniş bir aralığı (0,5-128 mg / kg) doz kullanılan kafeinin İsviçre Webster farelerinde 0.5 ve 16 mg / kg arasındaki dozlarda, lokomotor aktivite üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu görülmektedir (Kayir ve Uzbay 2004).

Alkollü içeceklere kafein eklenmesinin “alemden içme” düşüncesinin alevlendiği günümüzde bu kombinasyonun akut ve kronik etkilerinin araştırılması son derece önemlidir (Franklin ve ark. 2014).

2.5. Epilepsi ve kafein ilişkisi

2.5.1. Epilepsi

Epilepsi kognitif, psikolojik, nörobiyolojik ve sosyal durumun sonuçları ile sürekli bir epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlık ile karakterize bir bozukluktur (Seino 2006). Epileptik nöbet gelişmiş ülkelerde en sık görülen nörolojik bir hastalıktır (Chang and Lowenstein 2003; Lipson ve ark. 2002). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2009 verileri dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğunu bildirmektedir (Bambal ve ark. 2011). Dünya sağlık örgütü (WHO)'nün tahminine göre, epilepsi aktivitesinin ortalama prevalansı genel popülasyonda 1000 de 8,2 kişidir (Ransom ve Blumenfeld 2007).

Glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA), merkezi sinir sisteminde en çok bulunan nörotransmitterlerdir (Bambal ve ark. 2011). Glutamaterjik ve GABA'erjik nöronlar arasındaki denge, geçici nöron senkronizasyonunu kontrol etmektedir (Cloix ve Hevor 2009). 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 ve ark. 2009; Postnova ve ark. 2010). Glutamat beyinde ki en önemli eksitator nörotransmitter olarak NMDA ve non-NMDA reseptörleri üstünden etkisini göstermektedir. NMDA reseptörleri sodyum ve kalsiyumun nöron içine girişine sebep olarak uzun süreli ve yavaş etkili eksitator postsinaptik potansiyellere sebep olmaktadır. Bu sayede epileptik burst sinyallerinin meydana gelmesini sağlamaktadır (Uysal 2008). Epileptogenez oluşumunun altında hangi mekanizmanın yattığı çok iyi bilinmemektedir. Epileptogenez oluşumuyla ilgili moleküler mekanizmalar arasında voltaj bağımlı Na⁺ kanallarının aktivasyonu, GABA sentez veya yıkımındaki değişiklikler, hücrel GABA alımının inhibisyonu, GABAA reseptörü başta olmak üzere çeşitli uyarıcı amino asit reseptörlerinin modülasyonu ve adenosin metabolizmasındaki düzenleme ile ortaya çıkan değişiklikler yer alır (Avoli ve ark. 2005; Wendling ve ark. 2002; Wilson ve ark. 1992).

Biyojenik aminlerin epileptik nöbetlerin patogeneğinde önemli olduğu, katekolaminlerin antikonvülzan etki gösterdiği bilinmektedir. Alfa, beta adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi nöbet eşiğini düşürmektedir. Siklik nükleotidlerden siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışının nöbetleri önlediği, siklik guanozin mono fosfat

(cGMP) artışının nöbetleri başlattığı, adenozin ve biyojenik aminlerin ise MSS'de cAMP düzeyini yükselterek inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir (Durlach 1987).

2.5.2. Kafein

Nörofarmakolojik açıdan farklı etkileri vardır: Kalsiyum metabolizmasında, dopamin reseptörlerinin duyarlılık artışında, c-AMP ve c-GMP'nin etkilerinin değiştirilmesinde, norepinefrin eksreksiyonunun artırılmasında, adenozin ve diğer pürinlerin merkezi etkilerinin inhibisyonunda, benzodiazepin reseptörlerinin kompetitif antagonizmasında yer alır (Greden 1985; Dragunow 1986). Bu son ifade önemlidir. Çünkü benzodiazepinler antikonvülsan etkilerini GABA'nın inhibitör etkisini artırarak gerçekleştirirler (Sigel ve Bannard 1984). Öte yandan kafeinin diürez, huzursuzluk, hiperaktivite, irritabilite ile giden ve sıklıkla karşılaşılan nörotoksik etkileri söz konusudur (Goldsteina ve 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 ve Webster 1984).

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 ve ark. 1993; Jhansson ve ark. 1996).

Hayvanlarda yüksek dozlarda akut kafein proconvulsan, genetik olarak duyarlı odiojenik nöbetlere neden olur (De Sarro ve ark. 1997) ve duyarlı sıçanların (Chu 1981), Pentilentetrazol (PTZ)'de nöbet eşiklerini ve maksimal elektroşok modellerini azaltır (Bankstahl ve ark. 2012; Cutrufo ve ark. 1992; Gasior ve ark. 1996a,b; Löscher, 2009).

Ayrıca kafeinin, uykusuz bireylerde epileptik atağı kolaylaştırıcı etkisi bilinmektedir (Dikici ve ark. 2012).

Votka ve Enerji ieeği karışımının içilmesi sonrasında epileptik nöbet ve serebral iskemiye neden olan bir vaka mevcuttur (Dikici ve ark. 2012). Yaptığımız Literatür taramasında en dikkat çeken; daha önce epileptik rahatsızlığı olmadığı bilinen ve enerji ieeği alımı sonrasında epileptik nöbet geçiren 4 kişilik bir olgu sunumu olmasıdır. Olguların ortak özelliği, yoğun enerji ieeği alımı sonrasında generalize epileptik nöbet geçirmiş ve kraniyal magnetik rezonans görüntüleri ile interiktal EEG leri normal olarak değerlendirilmiştir. Bu kişilerde enerji ieeği alımının yasaklanması sonrasında ise epileptik nöbet gözlenmemiştir (Iyadurai ve Chung 2007).

Yukarıda anlattığımız enerji ieeği tüketimi ile ilişkilendirilmiş 4 vaka aşağıda özetlenmiştir (Iyadurai ve ark. 2007; Nagajothi ve ark. 2008).

Vaka- 1

25 yaşındaki sağlıklı bir kadın nöbet geçirerek acile getirilmiştir. Kişide nöbete sebep olan etkenler (uykusuzluk, aşırı kafein kullanımı, ateş, enfeksiyon, baş ağrısı, ilaç kullanımı), geçmişinde ve ailesinde nöbet öyküsü bulunmamaktadır. Hasta nöbetten 30 ila 60 dakika önce, 2 şişe 600-700cc enerji ieeğini karnı açken içtiğini, ayrıca bir önceki hafta 3-4 defa daha az miktarda (~500cc) enerji ieeği kullandığını belirtmiştir. Hastaya, nörolog tarafından enerji ieeğinden uzak durması istenmiş ve 6 aylık gözlem sonucunda, hastada nöbet aktivitesi görülmemiştir.

Vaka- 2

19 yaşında, migren öyküsü olan bir genç, ev arkadaşının yanında nöbet geçirmesinin ardından acile kaldırılmıştır. Öyküsünde; nöbet, alkol veya madde bağımlılığı, uykusuzluk veya aşırı kafein kullanımı belirtmemiştir. Çalışmaması ve borcunun çok olması sebebiyle, yaşamı stresli olan bu genç her bir nöbetten yaklaşık 2 saat önce, karnı açken enerji ieeği tükettiğini belirtmiştir. Kullandığı miktarı hatırlayamamıştır. Hipertansiyon belirtileri ve taşikardisi olan bu gençin nörolojik muayenesi normal bulunmuş ve enerji ieeğini kullanmaması istenmiştir. 6 aylık gözlem sonucu nöbet gözlenmemiştir.

Vaka- 3

28 yaşında bir kadın nöbet geçirmesi sonucu acile başvurmuştur. Kilo kaybı ve stresini engellemek için, yeni bir ilaca başlaması ile bu nöbetlerin başladığını söylemiştir. Hasta ilk nöbetini 6 ay önce geçirmiş ve düzenli olarak da enerji içeceği kullandığını söylemiştir. Ancak, hasta nöbetin sadece ilaçla beraber enerji içeceğini aldığı zamanlarda gerçekleştiğini belirtmiştir. Diyet ilaçlarının yüksek dozlarda kafein içerdiği, efedrin ve amfetamin içermediği saptanmıştır. Diyet ilaçlarını ve enerji içeceklerini kullanmayı bırakan bu kadında, 4 aylık gözlem sonrası nöbet aktivitesi görülmemiştir.

Vaka- 4

24 yaşında ki bir erkek nöbet geçirmesiyle acile başvurmuştur. Geçmişte miktarını bilmeden rastgele enerji içeceği tükettiğini belirtmiştir. Ancak hasta 2 şişeden daha fazla enerji içeceği kullandığında, nöbet geçirdiğini söylemiştir. Hastanın hayati bulguları normal bulunmuştur. Enerji içeceğini bırakması söylenerek, nörolog tarafından gözlemlenmiş ve 2 ay boyunca nöbet geçirmemiştir.

2.5.3. Pentilenetrazol (PTZ)

Kimyasal uyarı ile epileptik nöbet oluşturmak için en çok kullanılan kimyasal madde pentilentetrazol (PTZ)'dür. PTZ 30-160 mg/kg arası dozlarında rodentlerde miyoklonik jerklerle (çekilmeler) başlayan ve verilen dozun miktarı ile deneğin duyarlılığına bağlı olarak tonik-klonik tipte nöbetlere veya nöbet esnasında ölüme kadar varan şiddette yanıtlar oluşturur (Bonetti ve ark. 1982; Öztaş ve Kaya 1994; Zhao ve ark. 1994; Osonoe ve ark. 1994; Kaputlu ve Uzbay 1997; Sneyder-Keller ve ark. 2000). PTZ, GABAA reseptör kanalının selektif blokeridir ve merkezi sinir sisteminde GABA aracılı nörotransmisyonun azaltılması ile ilişkilidir (Pitkanen ve ark. 2006). GABAerjik sistemin inhibisyonu konvülsif nöbet oluşumunda süreyi ve devamlılığını artırır. (Bambal ve ark. 2011).

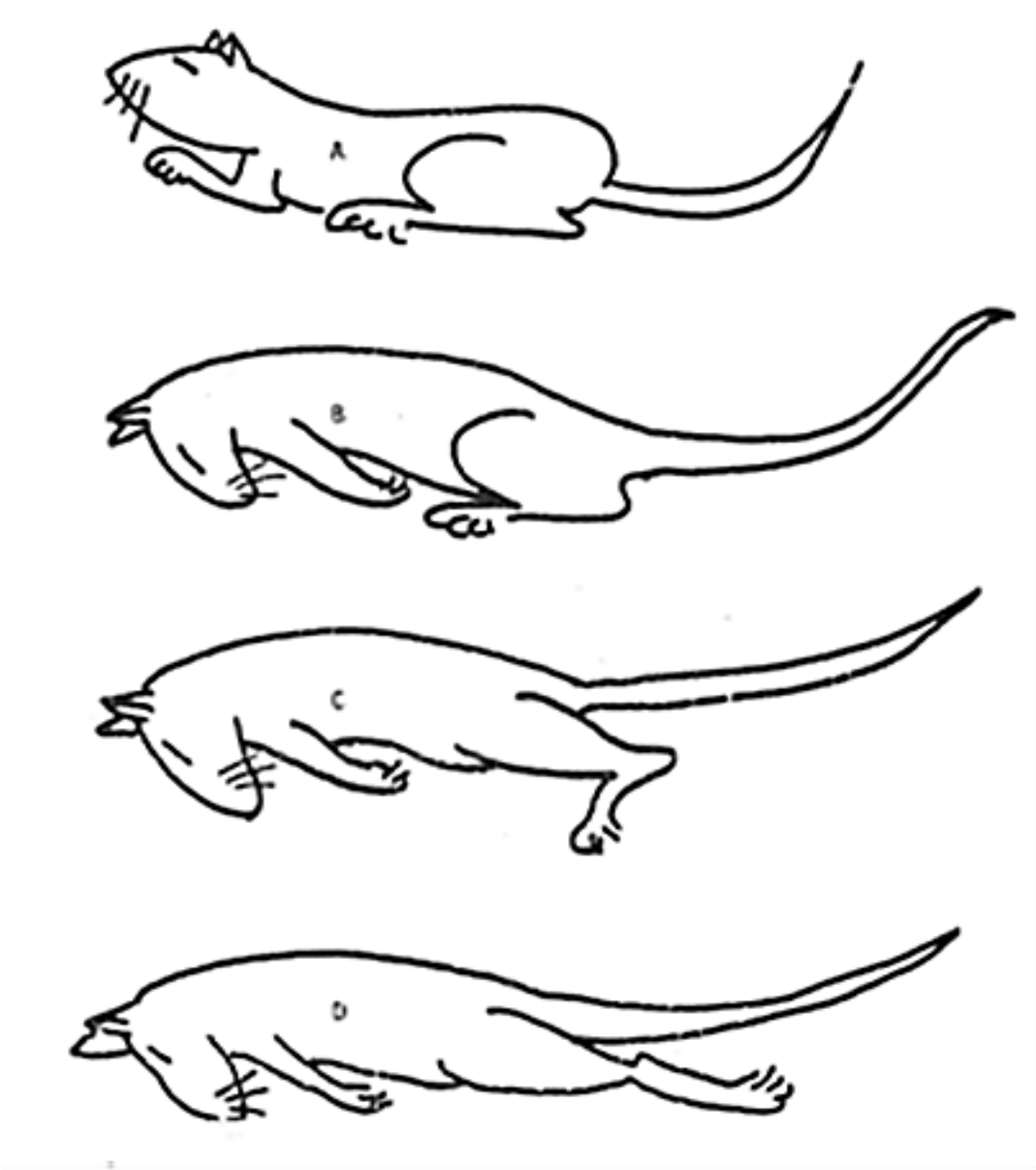
2.5.4. PTZ ile uyarılan nöbet tipleri

Grand-mal (büyük nöbet) şuurun aniden ve tamamen kaybı ile tonik-klonik hareketlerin gelişmesiyle belirgindir. Tonik dönemde kas tonusu artar. Klonik dönemde kaslarda sertleşme meydana gelir Myoklonik nöbette yüz veya ekstremitelerde bir veya birkaç defa kasılmalar olur. Uzun-ritmik kasılmalar görülmez. Tonik nöbetler sertleşme, klonik nöbetler ise ritmik gerilmeler ile gözlemlenir. Bu nöbet tipleri şematik olarak Şekil 5 de gösterilmiştir (Marangoz 1997).



Şekil- 5: A, ön ve arka ekstremiteleri, kulakları ve bıyıkları etkileyen jeneralize kasılmalar. B, boyun, gövde ve ön ekstremitelerde tonik fleksiyon, arka ekstremitelerde kasılma. C, B dekinden farklı olarak

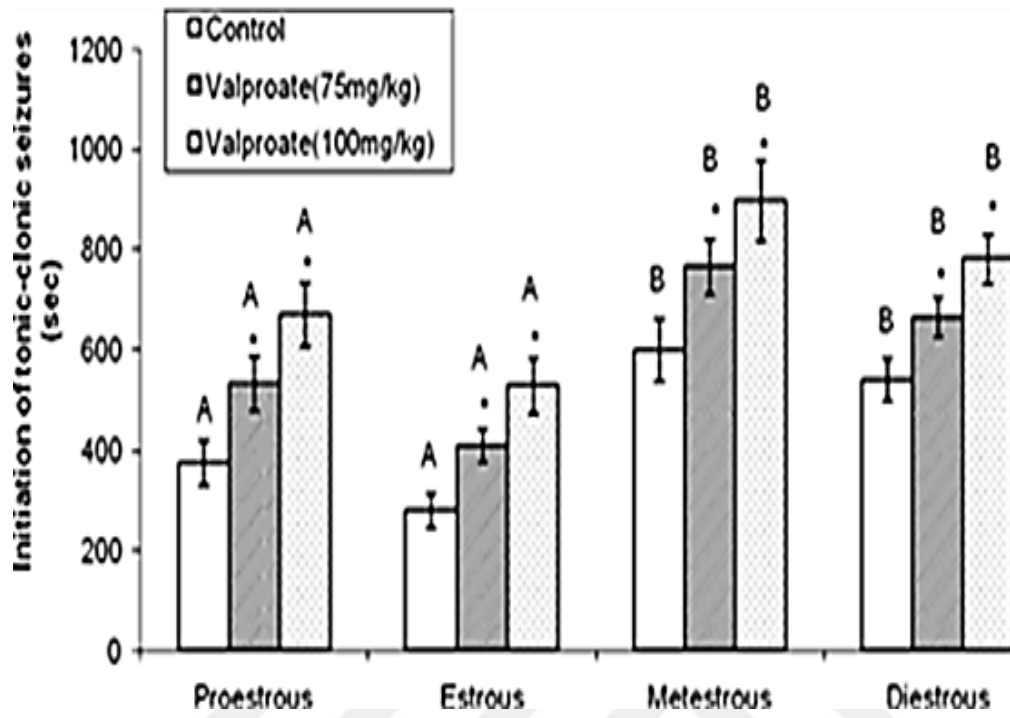
arka ekstremelerde parsiyel tonik ekstensiyon. D, C dekinden farklı olarak arka ekstremelerde tam ekstensiyon olur .



(Marangoz 1997)

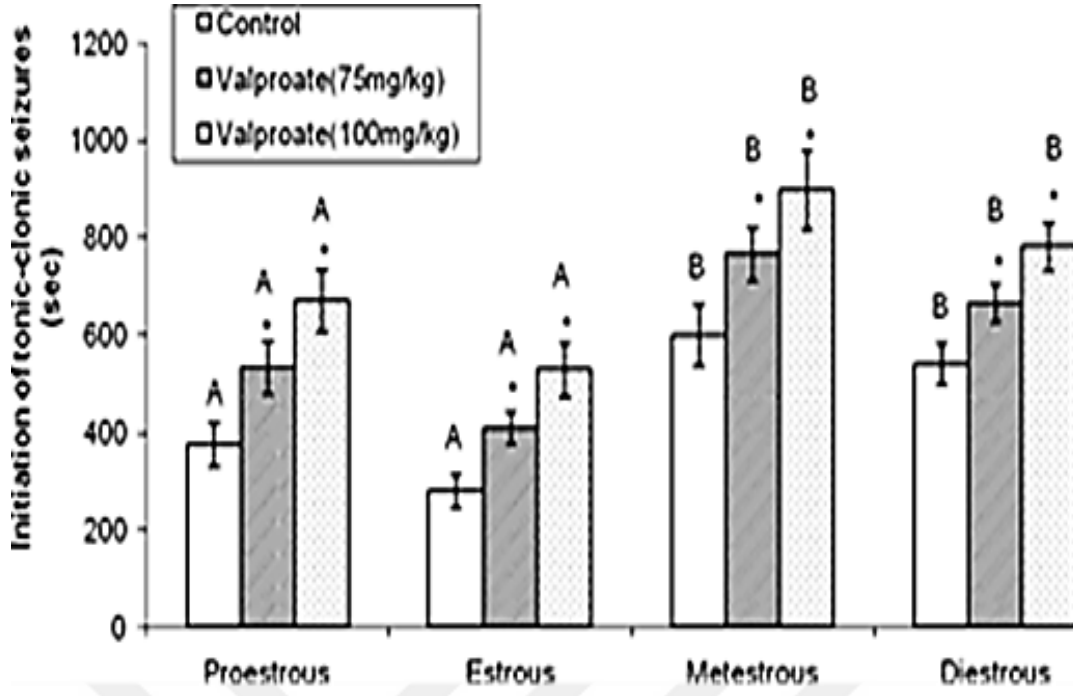
PTZ ile ilgili dişi deney hayvanlarında yapılan literatür taramalarında tonik – klonik ve myoklonik nöbetler için en anlamlı sonuçlar metöstrus evresinde bulunmuştur. Bu sonuçlar şekil- 6 ve şekil- 7 de gösterilmiştir

Şekil- 6: Myoklonik nöbetler



(Kaboutari 2012)

Şekil- 7: Tonik- klonik nöbetler



(Kaboutari 2012)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Etik Koşullar

Çalışmada deney hayvanı olarak yetişkin (2.5 aylık), dişi Wistar sıçanlar kullanıldı. Deneklerin ağırlıkları 250-350 g arasında değişmekteydi. Gruplardaki denek sayıları 6-8 arasındaydı. Gruplardaki deneklerin doğum tarihleri arasında en fazla 2 hafta vardı.

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

3.2. Laboratuvar

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

Deneilerin gerçekleştirildiği NPFUAM Laboratuvarları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunun sağlandığı (07:00-19:00, aydınlık), sıcaklığın 22 ± 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 ve Kullanılma Nedenleri

Çalışmalarda kullanılan maddeler, temin edildiği yer, çözünme durumları ve deney hayvanına verilmiş yolu Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo- 1: Çalışmada kullanılan maddeler, çözünürlük durumları, temin edildikleri yer, çalışmada uygulanan dozları, verilmiş yolları ve verilmiş süreleri. Sigma: Sigma Chemical, USA; SF: İzotonik serum fizyolojik; İP: İntraperitoneal; OG: Oral gavaj; MS: Musluk suyu.

Maddeler	Çözünürlük	Temin Yeri	Doz	Veriliş Yolu	Veriliş Süresi
Pentilentetrazol (PTZ)	SF	Sigma	60mg/kg	İP	1-7 ve 14.Gün tek doz
Kafein	SF	Sigma	3.43 mg/kg	İP	14 gün boyunca günde tek doz
Alkol	-	Sigma	3.4 g/kg	OG	14 gün boyunca günde tek doz
Kahve	MS	Lavazza	3.43 mg/kg	OG	14 gün boyunca günde tek doz
Enerji içeceği	-	Market	3.43 mg/kg	OG	14 gün boyunca günde tek doz

3.4.Deney ve Kontrol Grupları

Çalışmada kullanılan hayvanların grupları (grup türü, grup etiketi), her grupta ihtiyaç duyulan hayvan sayısı, doz aralıkları ve maddelerin birbirleri ile olan

kombinasyonları Tablo- 2’te ve maddeler, veriliş yolları, çözücüleri, veriliş süreleri ise Tablo- 1’de verilmiştir. Gruplar ve işlemlerle ilgili ilerleyen bölümlerde, ilgili yöntemler açıklanırken daha detaylı olarak bilgi verilmiştir.

Tablo- 2: Çalışmada kullanılan hayvanların grupları (grup türü, grup etiketi), her grupta ihtiyaç duyulan hayvan sayısı, ,doz aralıkları ve maddelerin birbirleri ile olan kombinasyonları.

Grup Türü	Grup Adı	Sayı	Kombinasyonlar					Doz Miktarları				
			Alkol	Kafein	Kahve	Enerji İçeceği	PTZ	Alkol	Kafein	Kahve	Enerji içeceği	PTZ
Deney	Alkol+ Kafein + PTZ	8	+	+	-	-	+	3,4 g/kg	3,43 mg/kg			60 mg/kg
Deney	Alkol+ Kahve + PTZ	8	+	-	+	-	+	3,4 g/kg		3,43 mg/kg		60 mg/kg
Deney	Alkol+ Enerji İçe. + PTZ	8	+	-	-		+	3,4 g/kg			3,43 mg/kg	60 mg/kg
Kontrol	Alkol+ PTZ	8		-	-	-	+	3,4 g/kg				60 mg/kg
Kontrol	Kafein+ PTZ	8	-	+	-	-	+		3,43 mg/kg			60 mg/kg
Kontrol	Kahve+ PTZ	8	-	-	+	-	+			3,43 mg/kg		60 mg/kg
Kontrol	Enerji İçe+ PTZ	8	-	-	-	+	+				3,43 mg/kg	60 mg/kg
Kontrol	PTZ	8	-	-		-	+					60 mg/kg

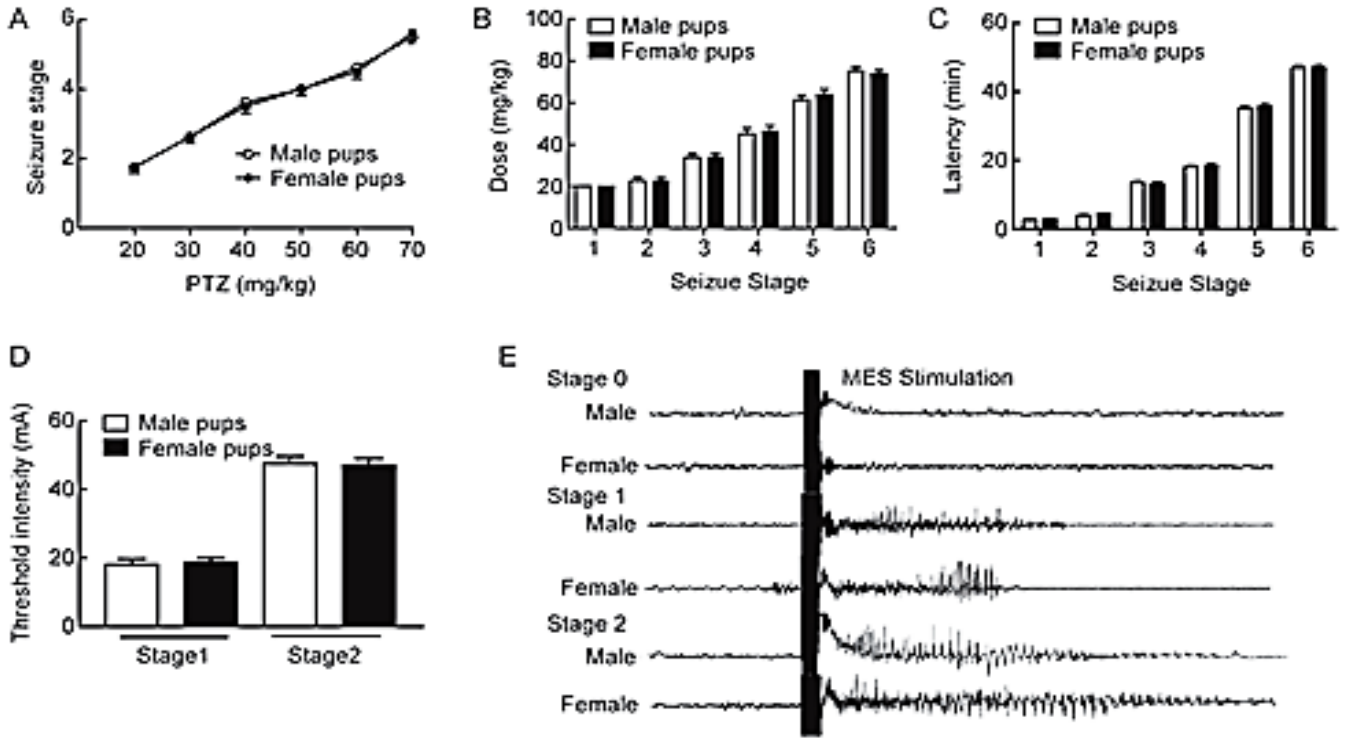
3.5.Kimyasallar

3.5.1 Pentilentetrazol (PTZ) nöbetleri ve skorlaması

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-8 de gösterilmiştir

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

Şekil-8: Dişi ve erkek deney hayvanlarında nöbetlere yatkınlık



(Dai ve ark. 2014)

PTZ nöbetlerinde yapılan skorlama şu şekildedir (Grecksch ve ark. 1997):

Evre 0: Cevap yok

Evre 1: Kulaklar ve yüzde seyirmeler

Evre 2: Vücuda yayılan konvülsif dalga

Evre 3: Myoklonik jerkler ya da arka ayaklar üzerinde Şaha kalkma

Evre 4: Hayvanın olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler

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

3.5.2 Dozların belerilenmesi

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 ve ark 2013).

Alkolün Tablo-2’de belirtilen dozu Aşırı içenler tarafından tüketilen alkollü içeceklerin en aygın türü (likör, viski, votka) ile eşdeğer olarak sıçanlar için hesaplanmıştır (Kuzmin ve ark 2012).

Standart bir fincan kahve 80 ml (Türk kahvesi için özel küçük bardak) olarak kabul edildi. 70 kg ağırlığında bir insanın günlük kafein alımı bir fincan kahve için 70 mg olarak hesaplanmıştır (Vlajinac ve ark 1997). Bu doz sıçan için 1,41 mg/kg kafein olarak hesaplanmıştır.

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

Kahve ve kafeinin Tablo-2’de belirtilen dozları enerji içeceğinin belirtilen dozu ile aynı miktarda hayvanlara verilecektir. Bu sayede nöbet eşiğindeki değişmelerin enerji içeceğinin içerisindeki kafeinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı gösterilebilecektir.

3.6 Sikluslar

3.6.1 Evreleri

İnsanlardakine benzer olarak fare ve sıçanlarda, , genital siklus farklı hormonlar ile kontrol edilmektedir. Östrus siklusu, proöstrus (P), östrus (Ö), metöstrus (M) ve diöstrus (D) olmak üzere 4 fazdan oluşmaktadır. Proöstrus 12 saat, östrus 12-24 saat, metöstrus 6-8 saat, diöstrus ise 52-60 saat sürmektedir (Snell 1956).

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

Östrus fazı: Smear örneklerinde kornifiye hücrelerin genellikle dağınık olarak bulunduğu gözlenmektedir.

Proöstrus fazı: Smearlerde kümeler meydana getirmiş çok sayıda nükleuslu epitel hücresiyle beraber, salgı hücresi yapısına sahip musinöz hücrelere rastlanmaktadır. Proöstrus dönemi İleri aşamalarına ait smear görüntülerinde kornifiye hücrelerin ve musinöz hücrelerin arttığı gözlenmektedir.

Diöstrus fazı: Vajinal epitel kalınlığı bu dönemde en az durumdur, smear örneklerinde de az sayıda epitel hücresi görülmektedir.

Metöstrus fazı: Erken metöstrus fazında kümeler meydana getirmiş kornifiye hücreler arasında nötrofillerin bulunduğu gözlenmektedir. Dönemin ilerleyen zamanlarında, nükleuslu epitel hücreleri ve nötrofillerin sayısının yükseldiği gözlenmiştir. Ayrıca, çok sayıda sitoplazmik vakuol bulunduran nükleuslu epitel hücrelerine de çokça rastlanmaktadır.

3.6.2 Evrelerdeki Temel Hormonal Değişimler

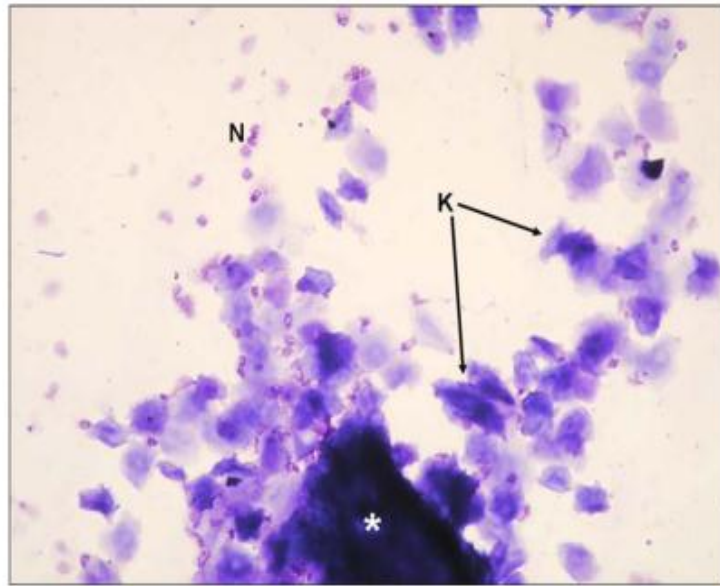
Cinsiyet hormonları östrus dönemi boyunca siklik değişimleri ile vajinal epitelin histolojik görünümünde belirgin farklılıklar oluşturur. Prolaktin, LH ve FSH proöstrus döneminin akşam saatlerinde artmaya başlar. Östradiol düzey metöstrusta artmaya başlar,

proöstrusta pik yapar ve östrusta tekrar normal düzeye ulaşır. Progesteron sekresyonu metöstrus ve diöstrus dönemleri süresince yüksek orandadır, diöstrusun ardından düşmeye başlar. Bu hormonal etki ile proöstrus ve östrus döneminde ovaryumda folikül gelişimi, östrusun ortalarında ovulasyon, metöstrus döneminde KL oluşumu meydana gelir. Diöstrus dönemi ise dinlenme dönemidir (Snell 1956).

Çalışmada dişi deney hayvanları kullanılmıştır. PTZ günlerinde sabah 09.00 ile 12.00 arası vajinal smear taraması yapılacak ve metöstrus evresinde olan hayvanlar deneye alınmıştır.

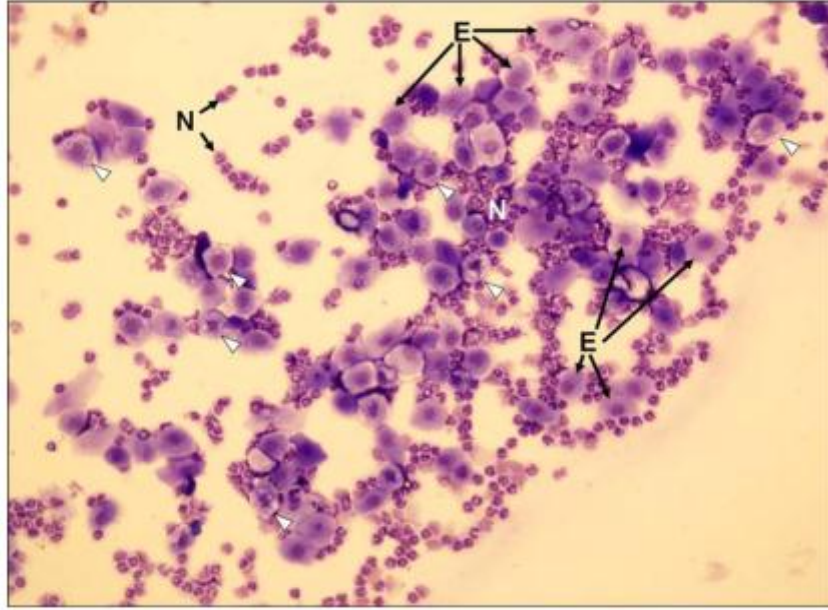
Metöstrus evresine ait smear görüntüleri Şekil- 9, Şekil- 10 ve Şekil- 11’lerde gösterilmiştir.

Şekil- 9: Metaöstrusun erken döneminde kümeler (*) meydana getirmiş kornifiye hücreler (K) arasında nötrofillerin (N) varlığı görülmektedir. Toluidin mavisi: X 200.



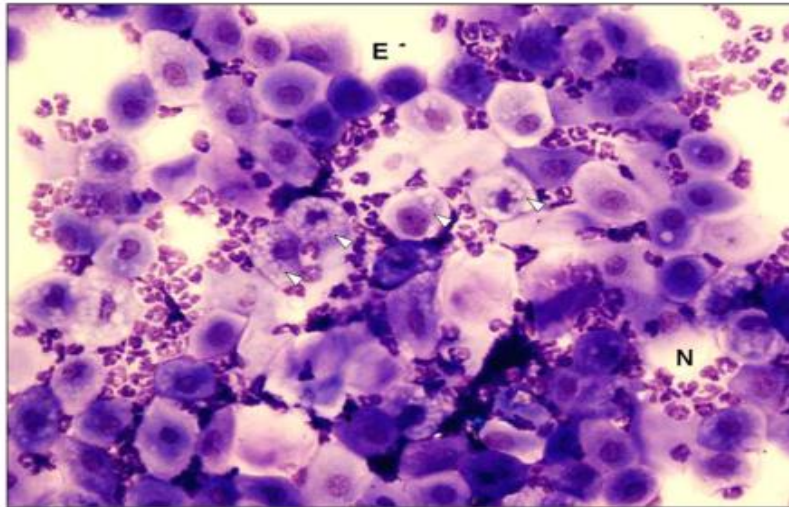
(Sapmaz Metin 2008)

Şekil 10: Fazın ilerleyen dönemlerinde, nükleuslu epitel hücreleri (E) ve nötrofillerin (N) sayısının çoğaldığı görülmüştür. Ayrıca, çok sayıda sitoplazmik vakuol bulunduran nükleuslu epitel hücreleri de yoğun olarak bulunmaktadır. Toluidin mavisi: X 200.



(Sapmaz Metin 2008)

Şekil- 11: Metöstrus fazının ilerleyen dönemlerinde sayıca fazlalaşan vakuollü nükleuslu epitel hücreleri gözlenmektedir. E: Nükleuslu epitel hücresi, N: Nötrofil. Toluidin mavisi: X 400.



(Sapmaz Metin, 2008)

3.6.3 Deneyin Uygulanışı

Deneye başlamadan önce ilk olarak hayvanların ağırlıkları fareler için kullanılan hassas terazide tartılmıştır. Deneyde kullanılacak olan hayvanların ortalama ağırlıkları 250-350 gram arası olanlar deneyde kullanılmak için ayrılmıştır.. Sonrasında deney

boyunca hayvanlara PTZ günlerinde sabah saat 09.00 ile 12.00 arasında vajinal smear taraması yapılmıştır. Vajinal smear taraması sonucunda metöstrus evresinde olan denekler deneye alınmıştır. Daha sonra her grupta 8 tane olacak şekilde 8 gruba randomize olacak şekilde dağıtılmıştır.

NOT: PTZ enjeksiyonları 1. 7. Ve 14.gün yapılacaktır.7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8. -9. -10. Günler de, 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15. -16. -17. günler de smear taramalarına devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunur ise PTZ enjeksiyonu o gün yapılmıştır.

1. Kafes Alkol+Kafein+PTZ Grubu (n=8): Bu grup deney grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve metöstrus evresinde ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. Sırayla alkol 3.4 g/kg oral gavaj yolu ile, daha sonra kafein 3.43 mg/kg miktarında serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal yolu ile verilmiştir. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve hayvanlar 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. PTZ enjeksiyonları 1. 7. ve 14.gün yapılmıştır .7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8-9-10. Günler de 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15-16-17. günler de smear taramaları devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunmuş ise PTZ enjeksiyonu o gün, alkol ve kafein verildikten yaklaşık 1 saat sonra serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonlarından 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. Nöbetler her zaman sirkadiyen ritmin olası komplike etkilerini en aza indirmek için 13:00 ile 17:00 saatleri arasında uyarılmıştır. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve hayvanlar 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırılmıştır.

2.Kafes Alkol+Kahve+PTZ Grubu (n=8): Bu grup deney grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve metöstrus evresinde ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. İlk olarak alkol 3.4 g/kg oral gavaj yolu ile, daha sonra kahve içerisinde ki kafein miktarı 3.43 mg/kg olacak şekilde distile su içerisinde çözülerek oral gavaj yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonları 1. 7. Ve 14.gün yapılmıştır.7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8. -9. -10. Günler de 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15. -16. -17. günler de

smear taramalarına devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunur ise PTZ enjeksiyonu o gün, alkol ve kahve verildikten yaklaşık 1 saat sonra serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonlarından 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. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve hayvanlar 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırılmıştır.

3. Kafes Alkol+Enerji içeceği+PTZ Grubu (n=8): Bu grup deney grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve metöstrus evresinde ise madde enjeksiyonları yapılmıştır Sırasıyla İlk olarak alkol 3.4 g/kg oral gavaj yolu ile daha sonra redbull marka enerji içeceği 10.71 ml (3.43 mg/kg kafein) miktarında oral gavaj yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonları 1. 7. Ve 14.gün yapılmıştır.7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8-9-10. Günler de 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15. -16. -17. günler de smear taramalarına devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunmuş ise PTZ enjeksiyonu o gün, alkol ve enerji içeceği verildikten yaklaşık 1 saat sonra serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonlarından hemen sonra denekler sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Deneklerin nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve denekler 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırılmıştır.

4.Kafes Alkol+PTZ Grubu (n=8): Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve metöstrus evresinde ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. Sırasıyla İlk olarak alkol 3.4 g/kg oral gavaj yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonları 1. 7. ve 14.gün yapılmıştır.7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8-9-10. Günler de 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15. -16. -17. günler de smear taramalarına devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunur ise PTZ enjeksiyonu o gün alkol verildikten yaklaşık 1 saat sonra serum fizyolojik içerisinde çözülerek İntraperitoneal

yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonlarından hemen sonra denekler sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Deneklerin nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve denekler 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırılmıştır.

5.Kafes Kafein+PTZ Grubu (n=8): Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve metöstrus evresinde ise madde enjeksiyonları yapılmıştır. İlk olarak kafein 3.43 mg/kg İntraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonları 1. 7. ve 14.gün yapılmıştır.7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8-9-10. Günler de 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15. -16. -17. günler de smear taramalarına devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunmuş ise PTZ enjeksiyonu o gün kafein verildikten yaklaşık 1 saat sonra serum fizyolojik içerisinde çözülerek İntraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonlarından hemen sonra denekler sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Deneklerin nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve denekler 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırılmıştır.

6.Kafes Kahve+PTZ Grubu (n=8): Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. Sonra vajinal smear taraması yapılmış ve metöstrus evresinde ise madde enjeksiyonları yapılmıştır İlk olarak kahve içindeki kafein miktarı 3.43 mg/kg olacak şekilde oral gavaj yolu ile verilmiştir. . PTZ enjeksiyonları 1. 7. ve 14.gün yapılmıştır.7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8-9-10. Günler de 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15. -16. -17. günler de smear taramalarına devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunmuş ise PTZ enjeksiyonu o gün kahve verildikten yaklaşık 1 saat sonra serum fizyolojik içerisinde çözülerek İntraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonlarından hemen sonra denekler sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Deneklerin nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip

edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve denekler 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırılmıştır.

7.Kafes Enerji içeceği+PTZ Grubu (n=8): Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. Sonra vajinal smear taraması yapılmış ve metöstrus evresinde ise madde enjeksiyonları yapılmıştır İlk olarak redbull marka enerji içeceği 10.71 ml (3.43 mg/kg kafein) oral gavaj yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonları 1. 7. ve 14.gün yapılmıştır.7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8-9-10. Günler de 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15. -16. -17. günler de smear taramalarına devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunmuş ise PTZ enjeksiyonu o gün enerji içeceği verildikten yaklaşık 1 saat sonra serum fizyolojik içerisinde çözülerek İntraperitoneal yolu ile verilmiştir. PTZ enjeksiyonlarından hemen sonra denekler sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Deneklerin nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve denekler 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırılmıştır.

8.Kafes PTZ Grubu (n=8):Bu grup kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapılmıştır. İlk gün vajinal smear taraması yapılmış ve metöstrus evresinde ise madde enjeksiyonu yapılmıştır. PTZ enjeksiyonları 1. 7. ve 14.gün yapılmıştır.7. gün vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 8-9-10. Günler de 14. günde vajinal smear taramasında metöstrus bulunmaz ise 15. -16. -17. günler de smear taramalarına devam edilmiş ve bu günlerden hangisinde metöstrus bulunmuş ise PTZ enjeksiyonu o gün yapılmıştır. PTZ enjeksiyonlarından hemen sonra denekler sırayla içi boş ve üstü kapalı bir kafese nöbet skorlamaları yapılması için alınmıştır. Deneklerin nöbete girdiği andan bitiş anına kadar tüm nöbet aktiviteleri takip edilip skorlaması kaydedilmiştir. Bu işlemler 14 gün boyunca tekrarlanmış ve denekler 14 gün boyunca normal kafeslerinde bakılmıştır. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırılmıştır.

3.7 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 (Uzbyay 2003).

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

Ancak literatürde bulunan mevcut skorlama tabloları bizim çalışmamız için yetersiz kalmıştır. Kendi oluşturduğumuz skorlama tablosu;

PTZ nöbetlerinde yaptığımız skorlama

Evre 0: Cevap yok

Evre 1: Kulaklar ve yüzde seyirmeler ile vücuda yayılan konvülsif dalga

Evre 2: Myoklonik jerkler ve arka ayaklar üzerinde şaha kalkma

Evre 3: Kısa süreli klonik nöbetler

Evre 4: Hayvanın yan yatmasıyla geçirilen uzun süreli klonik nöbetler

Evre 5: Hayvanın nöbetten çıkmasıyla birlikte tekrar nöbete girmesi

Evre 6: Her açılmayla birlikte art arda tekrarlayan şiddetli tonik-klonik nöbetler

Evre 7: Nöbetlerden çıkamayarak gerçekleşen ölüm

Evre 8:Kendi kendine geçirilen şiddetli tonik-klonik nöbetler ve beraberinde gelen ölüm

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

3.8 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.

3.9 Deneyin Sonlandırılması

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

4. BULGULAR

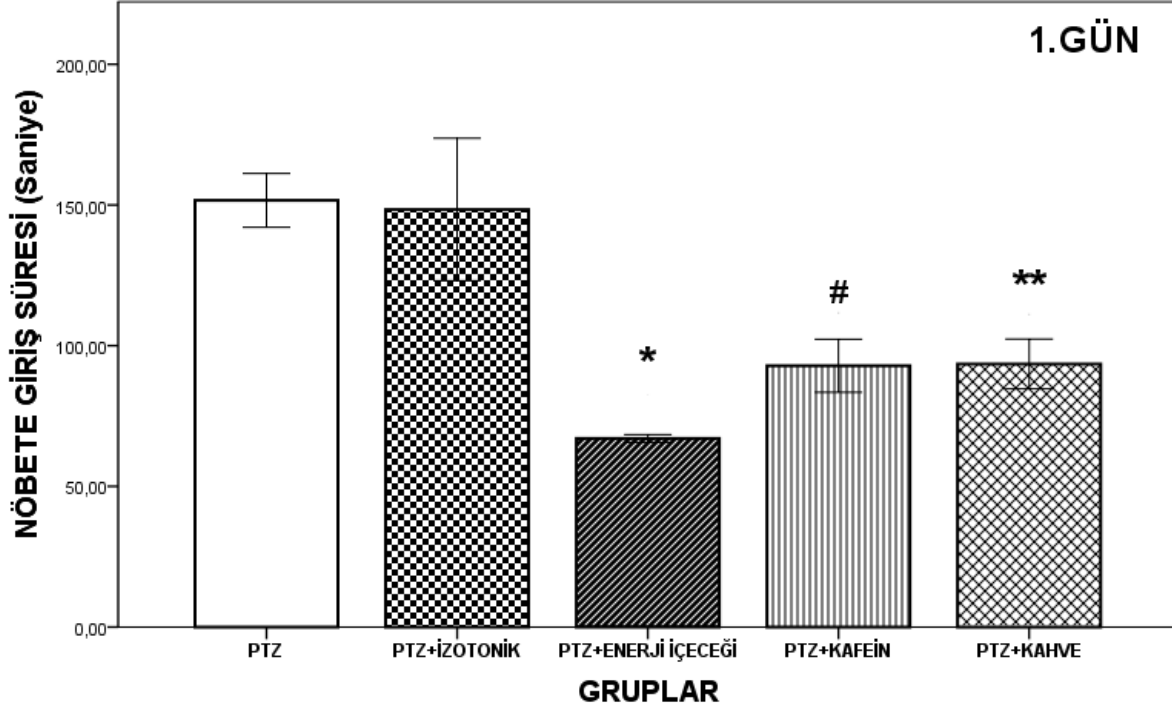
4.1. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri

4.1.1. Birinci Gün

Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 1. gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil-12’de görülmektedir.

Şekil- 12: Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 1. gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri (*p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde farklı; ** p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde farklı; # p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde farklı).

(PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Enerji içeceği , n=8; PTZ+Kafein, n=8; PTZ+Kahve, n=8).



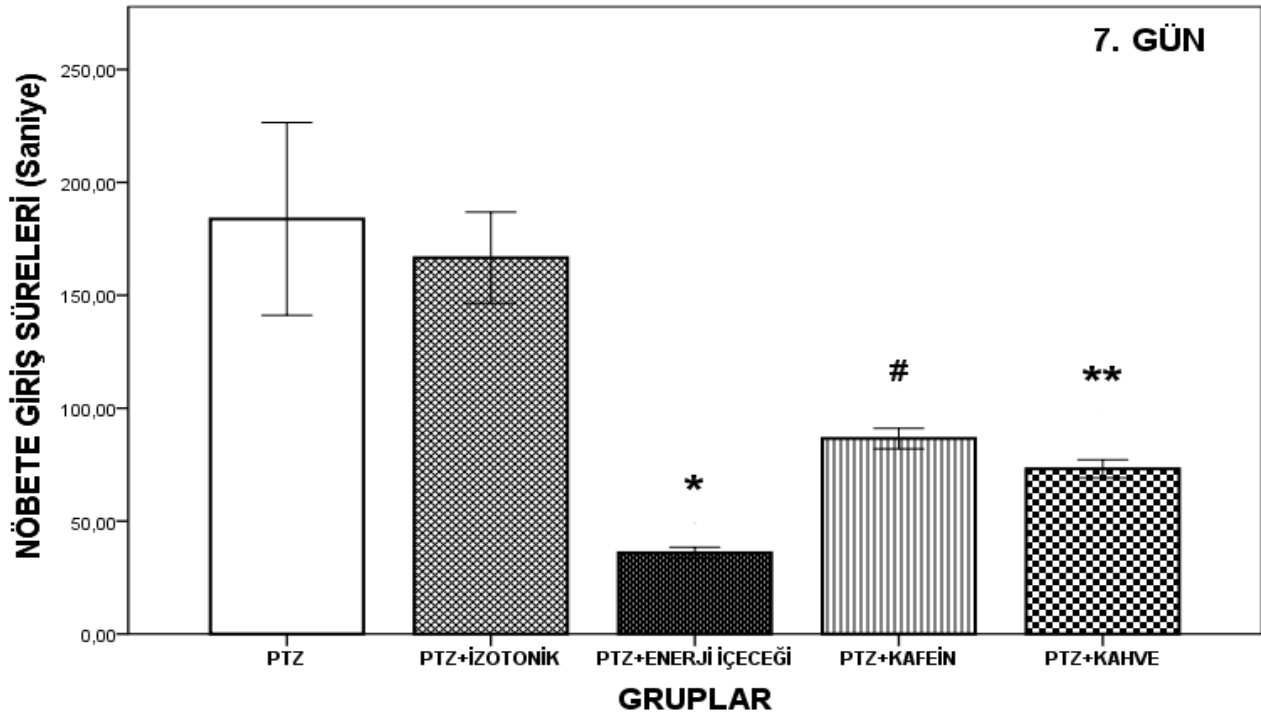
Şekil-12’de görüldüğü gibi, PTZ+Enerji içeceği grubu, PTZ+Kafein grubu ve PTZ+Kahve grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı [F(4,35)= 7.788, p< 0.01 AOVA test], Grupların birinci günde ki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Enerji içeceği, PTZ+Kafein ve PTZ+Kahve gruplarının kontrol gruplarına göre, nöbete giriş süresini erkene çektiği görüldü (Sırasıyla p=0.001; p=0.001; p=0.030; p=0.045 ve p=0.032; p=0.048, Tukey test). Tukey test). PTZ grubundan üç denek, PTZ+Enerji içeceği grubundan üç denek, PTZ+Kafein grubundan bir denek ve PTZ+Kahve grubundan bir denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.1.2.Yedinci Gün

Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 7. gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil-13'te görülmektedir.

Şekil- 13: Enerji içeceği , kafein ve kahve'nin 7.gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri (*p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde farklı; ** p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde farklı; # p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde farklı).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; Enerji içeceği , n=5; Kafein, n=7; Kahve, n=7).



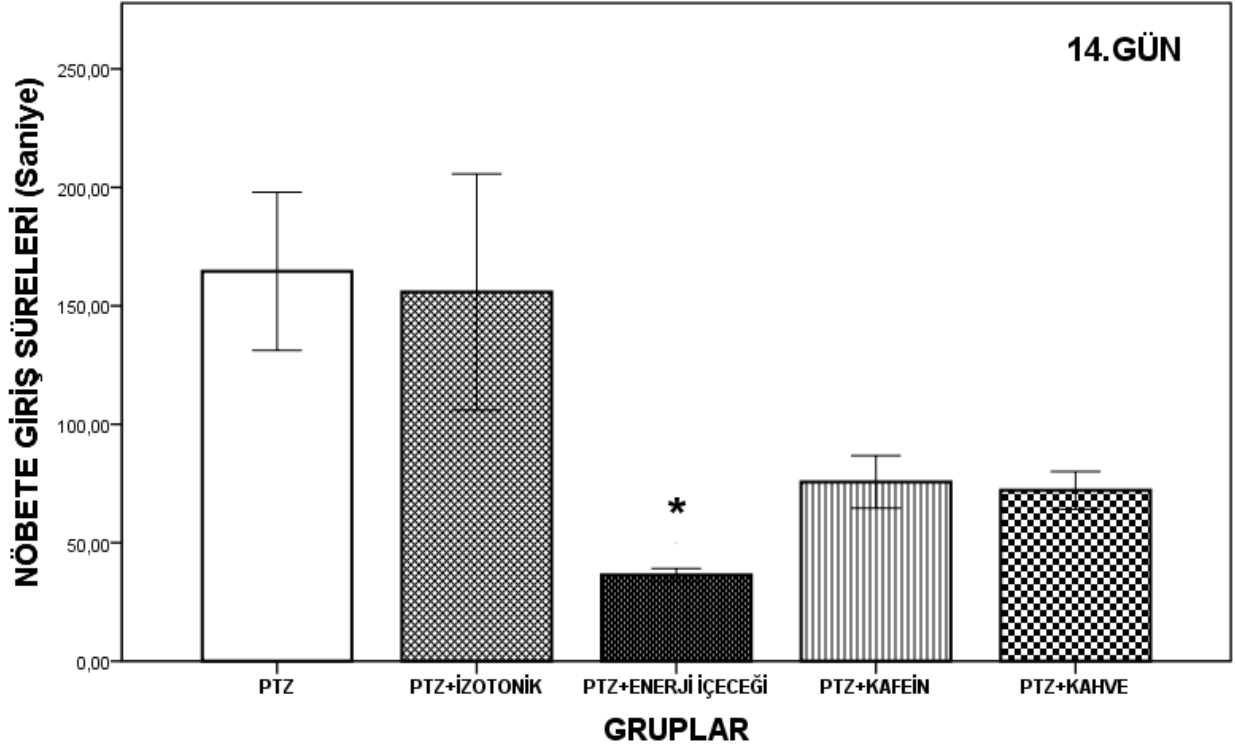
Yedinci günde PTZ+Enerji içeceği grubu PTZ+Kafein grubu ve PTZ+Kahve grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı [F(4,27)= 10.371 p< 0.001 AOVA test]. Grupların yedinci günde ki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Enerji içeceği, PTZ+Kafein ve PTZ+Kahve grupları nöbete giriş süresini birinci günden daha erkene çekti (sırasıyla p< 0.001; p< 0.001; p=0.013; p=0.023 ve p= 0.004; p=0.006, Tukey test) (Şekil 13). Ayrıca grupların N sayılarında değişiklikler oldu. PTZ+İzotonik grubundan iki denek ve PTZ+Kafein grubundan bir denek yedinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.1.3.Ondördüncü Gün

Enerji ieeği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 14. gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil 14’de görülmektedir.

Şekil 14: Enerji ieeği, kafein ve kahvenin 14.gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Enerji ieeği, n=5; PTZ+Kafein, n=6; PTZ+Kahve, n=7).



Sadece PTZ+Enerji ieeği grubu ondördüncü günde kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı [F(4,24)= 3.992 p= 0.013 AOVA test] (Şekil 14).

Grupların ondördüncü günde ki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresini sadece PTZ+Enerji ieeği grubu erkene çekti (p=0.037, Tukey test) (Şekil 14).

Kafein ve kahve grubu da 14. günde nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ancak bu erkene çekme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi (p=0.200 ve p=0.148, Tukey test) (Şekil 14).

Ondördüncü günde PTZ+Enerji ieeği grubundan  denek daha nöbetten ıkamıyarak ex oldu. Deneylerin sonunda nöbetler esnasında en çok lm PTZ+ Enerji ieeği grubunda görüldü.

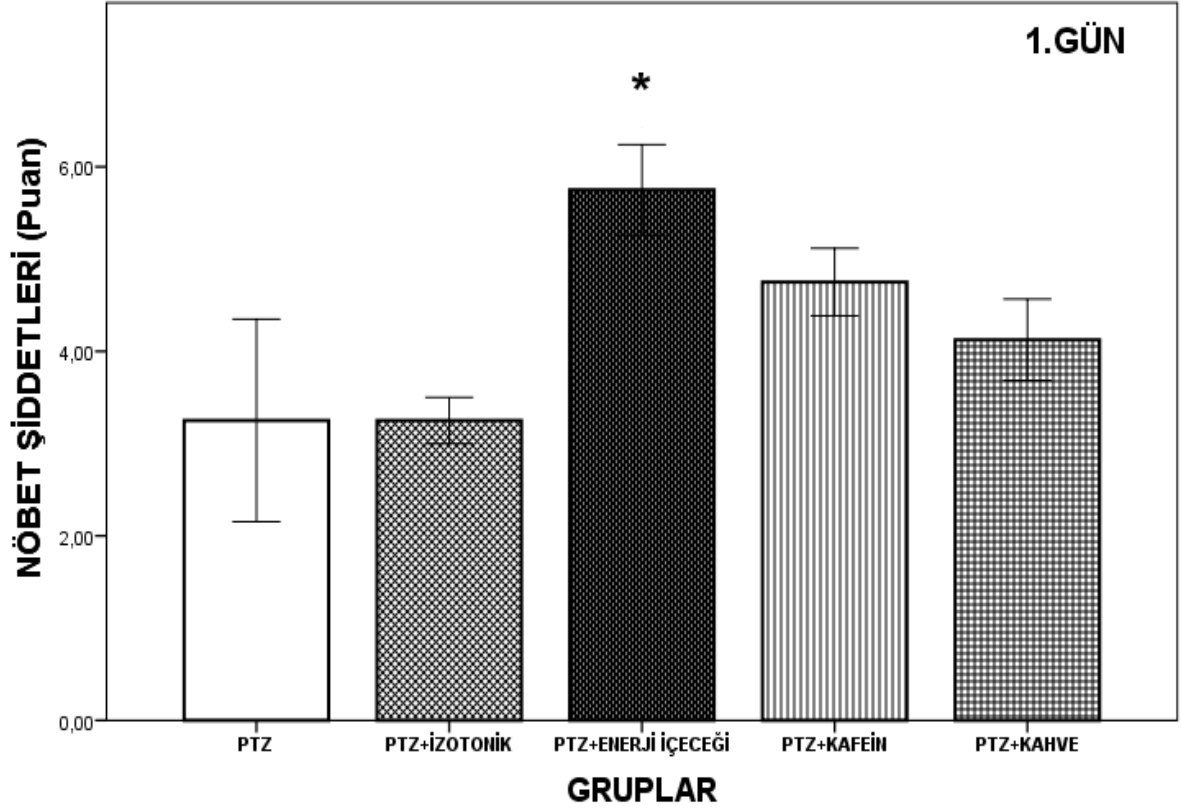


4.2. Enerji ieeği, Kafein ve Kahvenin 1-7 ve 14. Günler de Nöbet Şiddeti zerine Etkileri

4.2.1. Birinci Gün

Enerji ieeği, kafein ve kahvenin (3.43 mg/kg) dozunun 1.gün de nöbet Şiddeti zerine etkileri Şekil 15’de görülmektedir.

Şekil- 15: Enerji ieeği, kafein ve kahvenin 1. gün de nöbete Şiddeti zerine etkileri (*p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı etki, Tukey test) (PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Enerji ieeği, n=8; PTZ+Kafein, n=8; PTZ+Kahve, n=8).



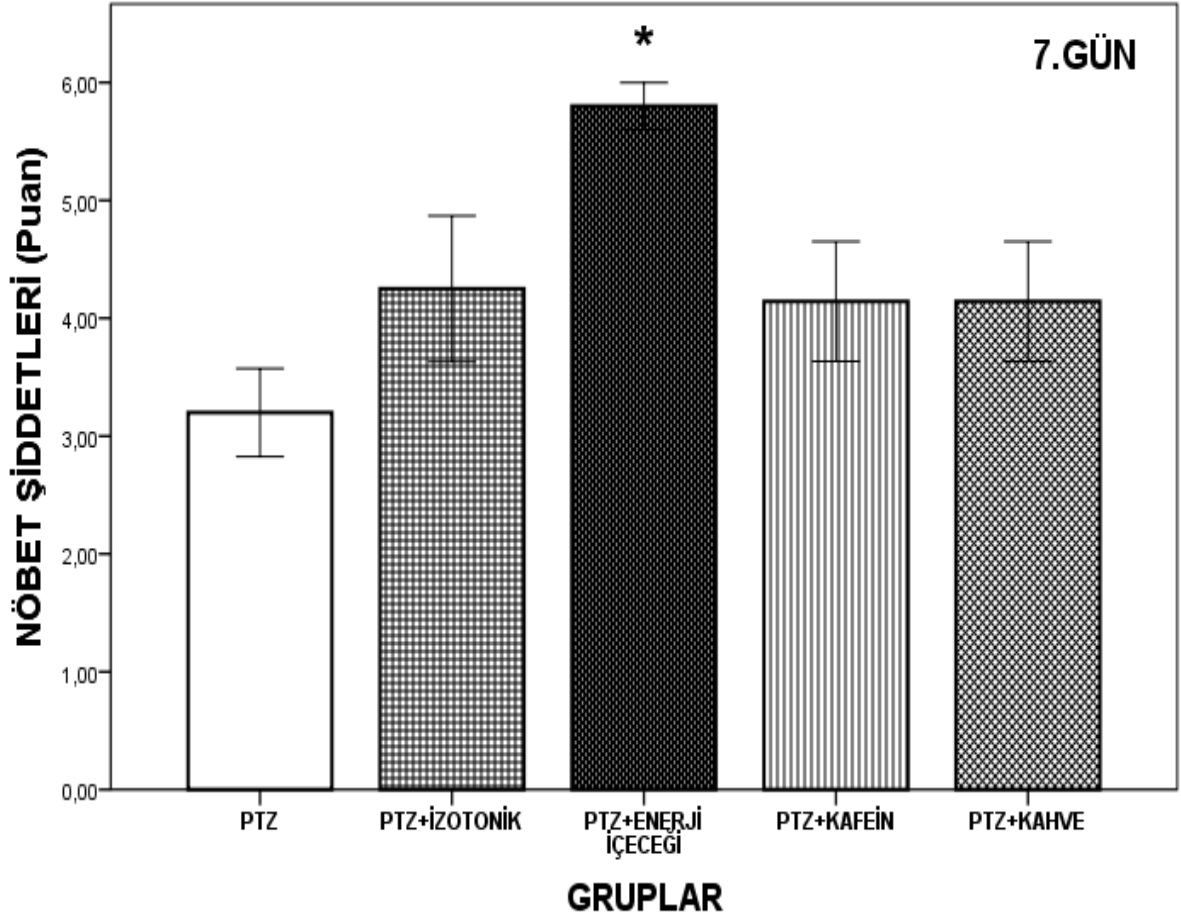
Birinci günde sadece PTZ+Enerji içeceği grubu kontrol gruplarına göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,35)= 3.070$ $p= 0.029$ AOVA test] (Şekil 15). Grupların 1. günde ki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında sadece PTZ+Enerji içeceği grubu nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde yükseltti ($p=0.045$, Tukey test).

PTZ+Kafein ve PTZ+Kahve grubu da 1. günde nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre yükseltti ancak bu yükselme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi ($p=0.418$ ve $p=0.844$ Tukey test) (Şekil 15). PTZ grubundan üç denek, PTZ+Enerji içeceği grubundan üç denek, PTZ+Kafein grubundan bir denek ve PTZ+Kahve grubundan bir denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.2.2.Yedinci Gün

Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 7.gün de nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil-16'da görülmektedir.

Şekil 16: Enerji içeceği , kafein ve kahvenin 7. gün de nöbete şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 PTZ grubuna göre anlamlı etki; Tukey test) (PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Enerji içeceği, n=5; PTZ+Kafein, n=7; PTZ+Kahve, n=7).



Yedinci günde de sadece PTZ+Enerji içeceği grubu kontrol gruplarından PTZ grubuna göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu. Fakat PTZ+İzotonik grubuna göre istatistikçe anlamlı bir etki oluşturmadı [$F(4,27)= 2.546$ $p= 0.062$ AOVA test] (Şekil 16). Grupların 7. gündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında, sadece PTZ+Enerji içeceği grubu nöbet şiddetini kontrol grubu olan PTZ grubuna göre anlamlı ölçüde yükseltti ($p=0.032$, Tukey test) (Şekil 16). Ancak PTZ+İzotonik grubuna göre istatistikçe anlamlı bir yükseliş olmadı ($p=0.264$, Tukey test) (Şekil 16). Şekil-16'ya bakıldığında kontrol grupları olan PTZ ve PTZ+İzotonik gruplarının grafiksel olarak birbirinden farklı olduğu görülecektir. Bunun sebebi gruplar

arasındaki N sayılarının farklı olmasıdır. Bu farklılık aynı zamanda PTZ+Enerji ieeği grubunun PTZ+İzotonik grubu ile anlamlı bir istatistiki sonuç vermemesine sebep oldu. Ayrıca PTZ+İzotonik grubundan iki denek ve PTZ+Kafein grubundan bir denek yedinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

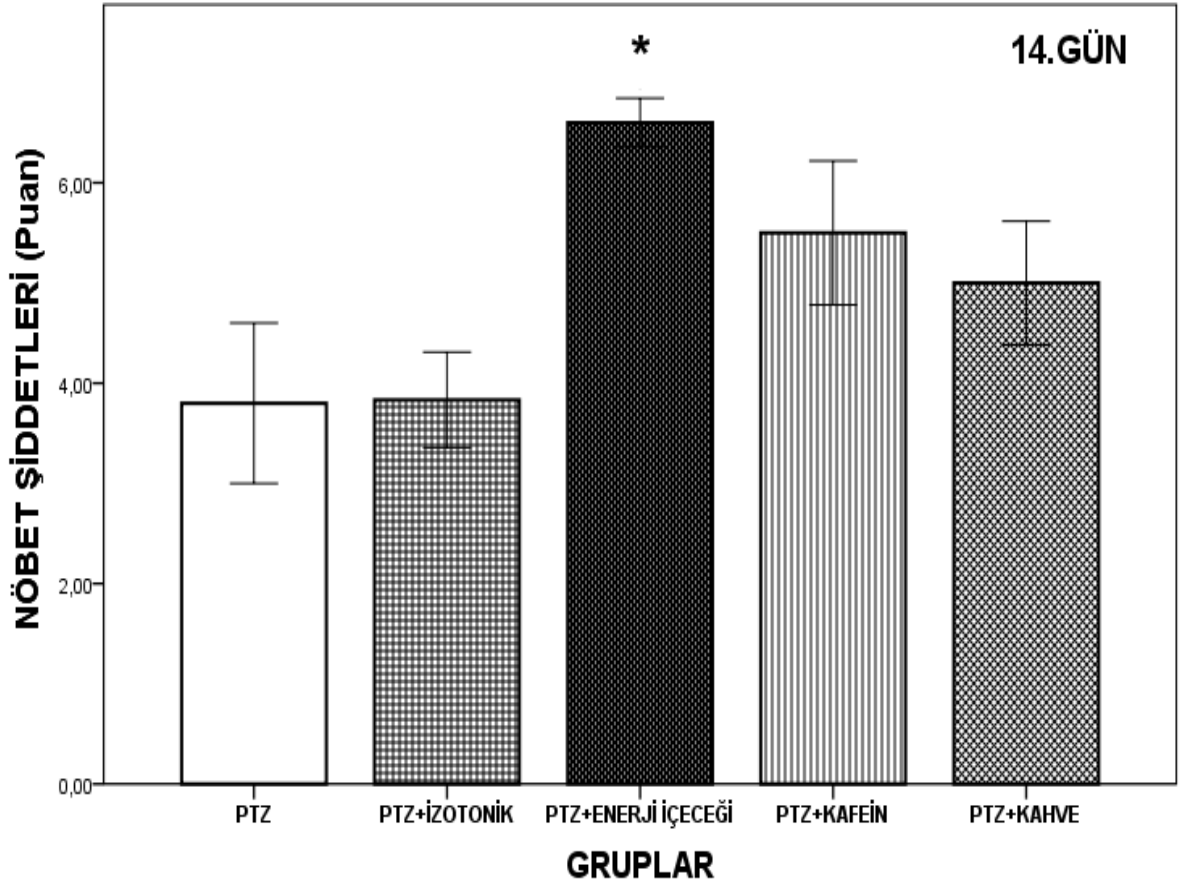


4.2.3.Ondördüncü Gün

Enerji ieeği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 14. gün de nöbete Şiddeti üzerine etkileri Şekil-17’de görölmektedir.

Şekil 17: Enerji ieeği , kafein ve kahvenin 7. gün de nöbet Şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Enerji ieeği , n=5; PTZ+Kafein, n=6; PTZ+Kahve, n=7).



Ondördüncü günde de yine sadece PTZ+Enerji içeceği grubu nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,24)= 3.385$ $p= 0.025$ AOVA test] (Şekil 17). Grupların 14. gündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında sadece PTZ+Enerji içeceği grubu nöbet şiddetini kontrol grupları olan PTZ ve PTZ+İzotonik grubuna göre anlamlı ölçüde yükseltti ($p=0.045$; $p=0.036$, Tukey test) (Şekil 17).

PTZ+Kafein ve PTZ+Kahve grubu da 14. günde nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre yükseltti ancak bu yükselme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi ($p=0.344$ ve $p=0.641$; $p=0.317$; $p=0.621$, Tukey test) (Şekil 17). Ondördüncü günde PTZ+Enerji içeceği grubundan üç denek daha nöbetten çıkamıyarak ex oldu. Deneylerin sonunda nöbetler esnasında en çok ölüm PTZ+ Enerji içeceği grubunda görüldü.

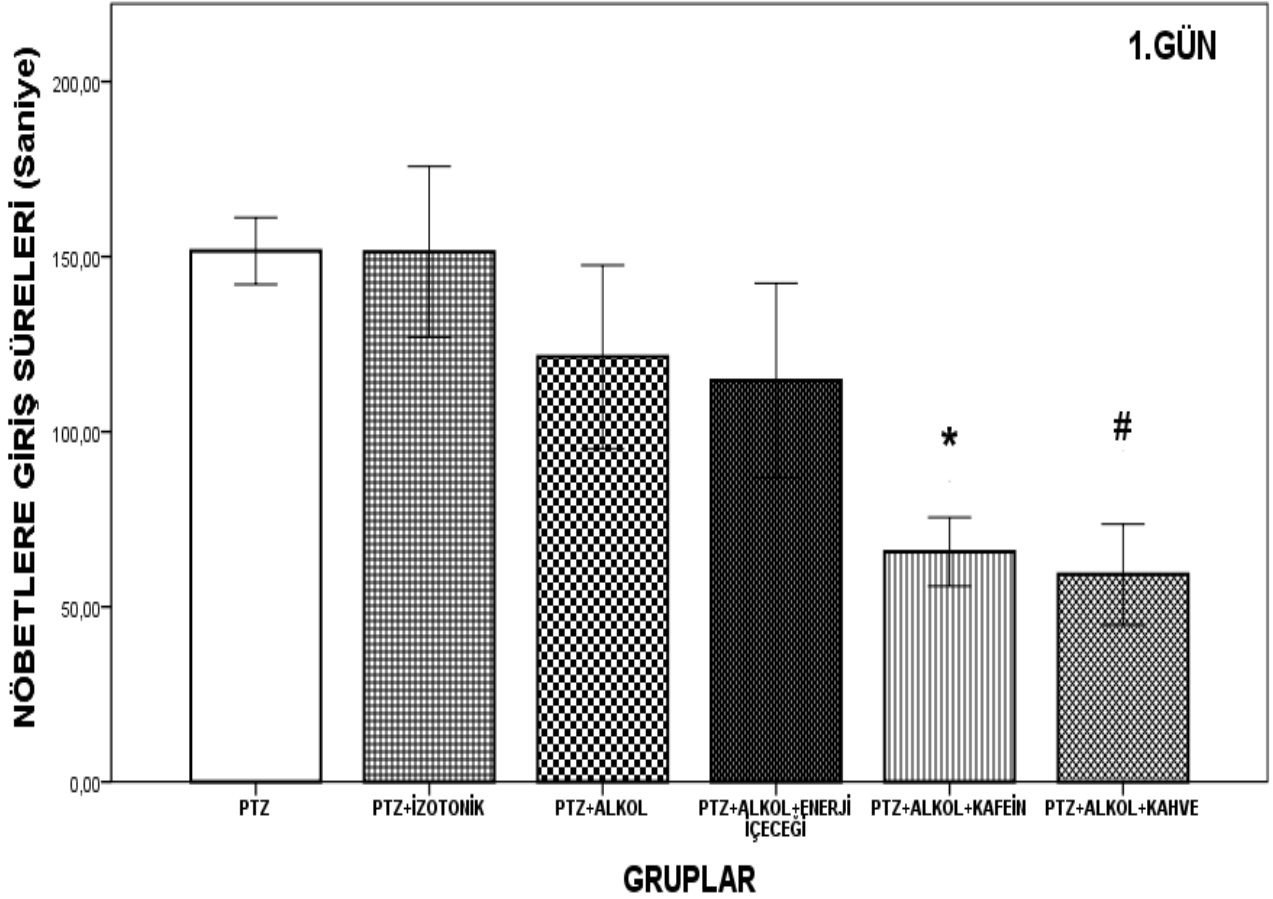


4.3. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin Alkol ile Kombinasyonunun 1.- 7. ve 14.Günler de Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri

4.3.1.Birinci Gün

Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 1. günde 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri şekil-18'de görülmektedir.

Şekil- 18: Enerji içeceği , kafein ve kahvenin 1. gün de (3.4 g/kg) dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri (* $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı etki; # $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı, Tukey test). (PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Alkol+Enerji içeceği, n=8; PTZ+Alkol+Kafein, n=8; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



Birinci günde PTZ+Alkol+Kafein ve PTZ+Alkol+Kahve grubu hem kontrol gruplarına göre hemde alkol grubuna göre, nöbete giriş süresi üzerine anlamlı bir etki oluştururken alkol+Enerji içeceği grubu anlamlı bir etki oluşturamadı [$F(5,42) = 3.987$ $p = 0.005$ AOVA test] (Şekil-18). Grupların 1. gündeki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında hem PTZ+Alkol+Kafein grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p = 0.047$; $p = 0.048$, Tukey test) hemde PTZ+Alkol+Kahve grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p = 0.027$; $p = 0.027$, Tukey

test) (Şekil 18). PTZ grubundan üç denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

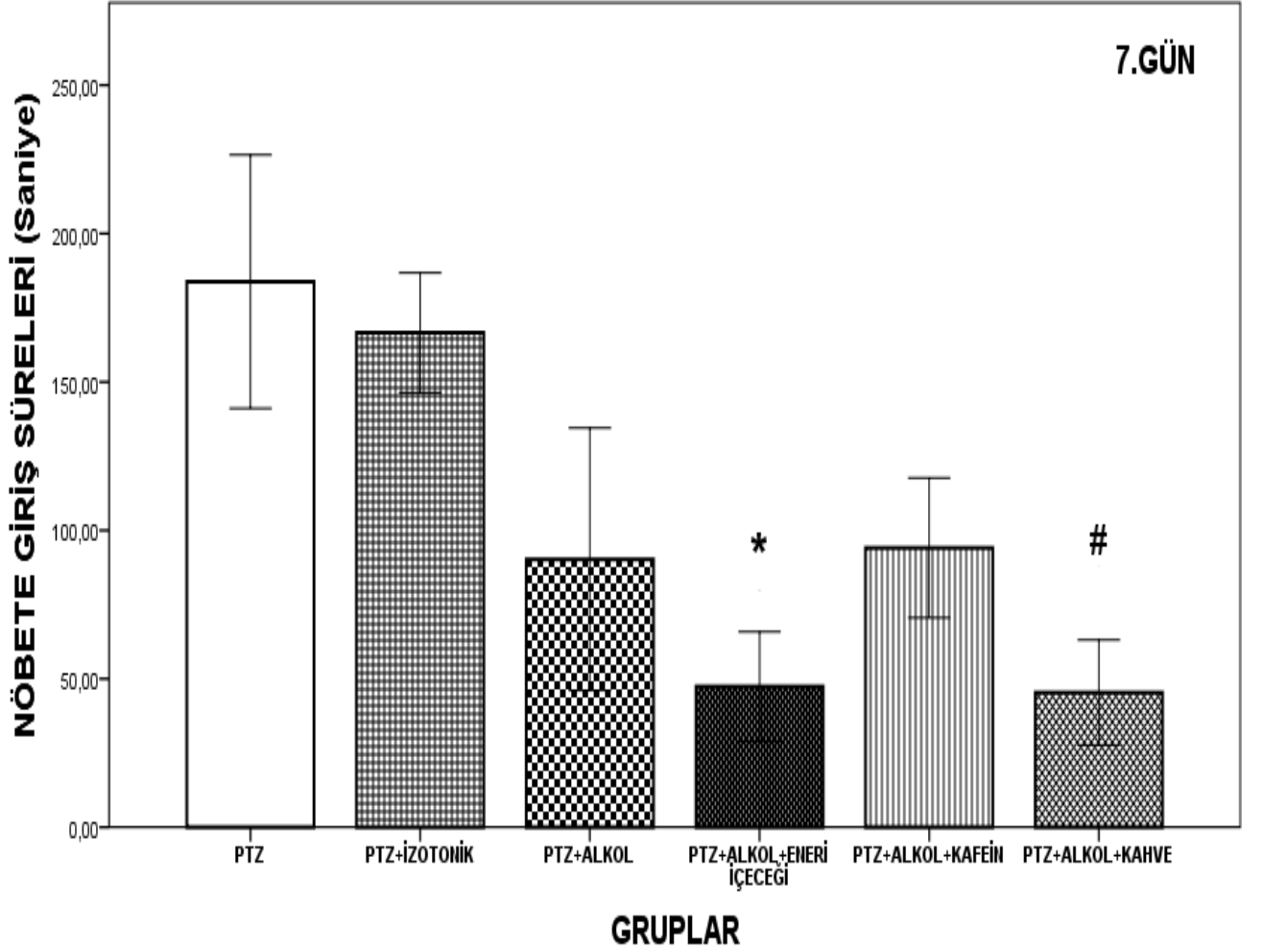


4.3.2. Yedinci Gün

Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 7. günde 3.4 g/kg dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil- 19'da görülmektedir.

Şekil- 19: Enerji içeceği , kafein ve kahvenin 7. günde (3.4 g/kg) dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki; # p< 0.05 istatistikçe anlamlı, Tukey

test). (PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Alkol+Enerji içeceği, n=8; PTZ+Alkol+Kafein, n=8; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



Şekil-19'a bakıldığında PTZ+Alkol+Enerji içeceği ve PTZ+Alkol+Kahve grubu yedinci gün de nöbete giriş süresi üzerine, kontrol grupları ve PTZ+Alkol grubuna göre anlamlı bir etki yaptı. PTZ+Alkol+Kafein grubu ise nöbete giriş süresi üzerine anlamlı bir etki oluşturmadı [$F(5,39)= 3.879$ $p= 0.006$ AOVA test]. Grupların 7.Günde ki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında hem PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.042$; $p=0.043$, Tukey test) hemde PTZ+Alkol+Kahve grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.037$; $p=0.038$, Tukey test). PTZ+Alkol+Kafein grubu ise beklenilenin aksine

kontrol grublarına göre nöbete giriş süresini yedinci günde, birinci günden daha erkene çekmedi ($p=0.350$; $p=0.440$, Tukey test). PTZ+İzotonik grubundan iki denek yedinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

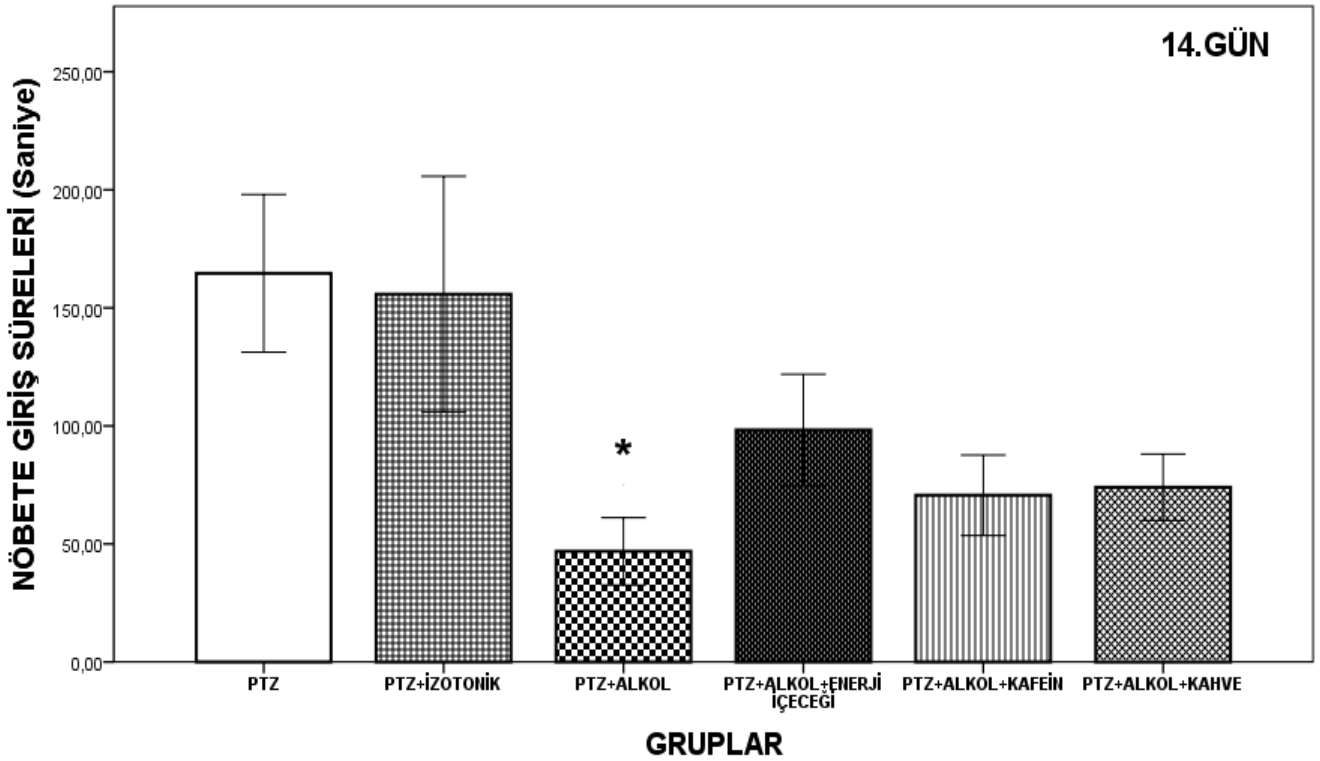
4.3.3.Ondördüncü Gün

Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 14. günde 3.4 g/kg dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil 20'de görülmektedir.



Şekil- 20: Enerji içeceği , kafein ve kahvenin 14. günde (3.4 g/kg) dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbete giriş süresi üzerine etkileri (* $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı etki, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Alkol+Enerji içeceği, n=8; PTZ+alkol+Kafein, n=8; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



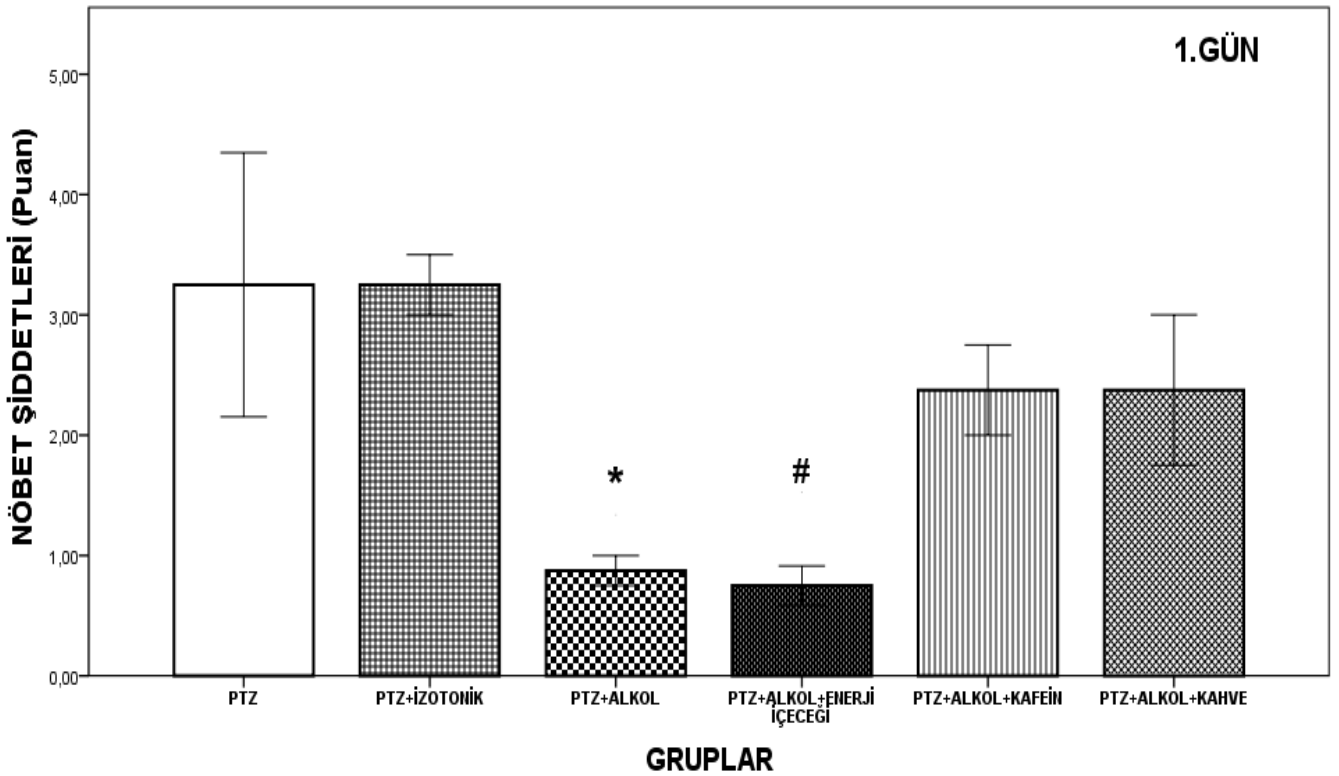
Ondördüncü günde sadece PTZ+Alkol grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine anlamlı bir etki oluştururken PTZ+Alkol+Enerji içeceği ve diğer gruplar anlamlı bir etki oluşturamadı [$F(5,37)=3.248$ $p=0.016$ AOVA test] (Şekil 20). Grupların 14. gündeki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında sadece PTZ+Alkol grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.42$; $P=0.49$, Tukey test) (Şekil 20). Enerji içeceği, kafein ve kahvenin alkol ile kombine grupları da 14. günde nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ancak bu erkene çekme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişemedi (Sırasıyla $p=0.520$; $p=0.612$; $p=0.165$; $p=0.201$; $p=0.195$; $p=0.238$, Tukey test) (Şekil 20).

4.4. Enerji içeceği, Kafein ve Kahvenin Alkol ile Kombinasyonunun 1.- 7. ve 14.Günler de Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri

4.4.1. Birinci Gün

Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 1. günde 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil-21’de görülmektedir.

Şekil- 20: Enerji içeceği , kafein ve kahve’nin 1. günde (3.4 g/kg) dozundaki alkol ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki; # p< 0.05 istatistikçe anlamlı, Tukey test). (PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Alkol+Enerji içeceği, n=8; PTZ+Alkol+Kafein, n=8; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



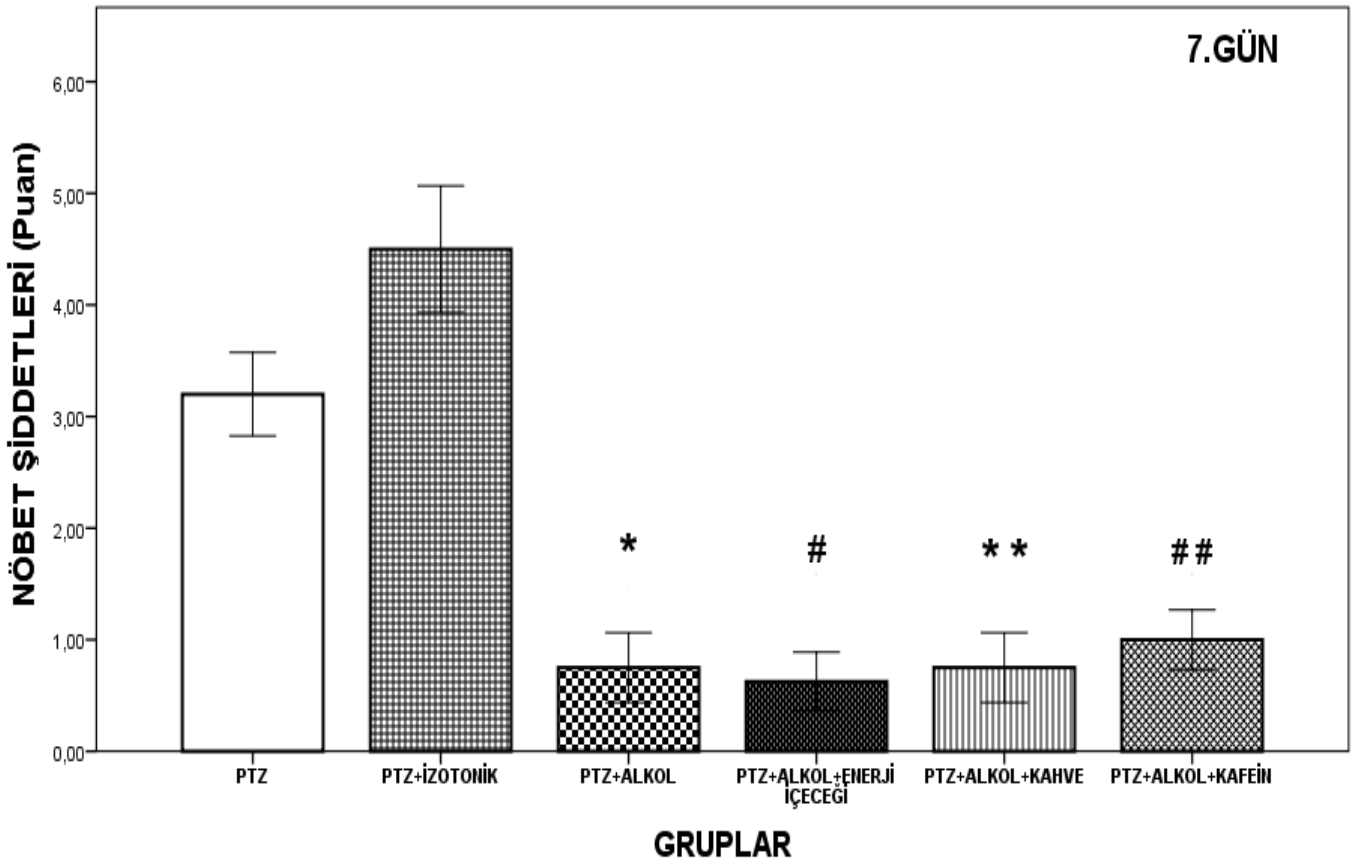
PTZ+Alkol ve PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu 1. Günde kontrol gruplarına göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaparken PTZ+Alkol+Kafein ve PTZ+Alkol+Kahve grupları anlamlı bir etki yapmadı [F(5,42)= 3.979 p= 0.005 ANOVA test] (Şekil 21). Grupların birinci günündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu beklenildiği gibi kontrol gruplarına göre nöbet şiddetini istatistikçe anlamlı ölçüde düşürdü (p=0.045; p=0.045, Tukey test) (Şekil 21). PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu da kontrol gruplarına göre nöbet şiddetini istatistikçe anlamlı ölçüde düşürdü (p=0.030; p=0.030, Tukey test) (Şekil 21). PTZ grubundan üç denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.4.2.Yedinci Gün

Enerji içeceği, kafein ve kahvenin 3.43 mg/kg dozunun 7. Günde 3.4 g/kg dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil 22’de görülmektedir.

Şekil- 22: Enerji içeceği , kafein ve kahvenin 7. günde (3.4 g/kg) dozundaki alkol ile kombinasyonunun nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki; # p< 0.05 istatistikçe anlamlı; **p< 0.05 istatistikçe anlamlı; ##p < 0.05 istatistikçe anlamlı ,Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Alkol+Enerji içeceği, n=8; PTZ+Alkol+Kafein, n=8; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



Yedinci günde kontrol grupları olan PTZ ve PTZ+İzotonik gruplarına göre tüm gruplar nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(5,39)= 19.968$ $p<0.001$ ANOVA test] (Şekil 22).

Grupların yedinci gündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu yedinci günde nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre birinci günden daha çok düşürdü (Sırasıyla $p=0.002$; $p<0,001$ ve $p=0.001$; $p<0,001$, Tukey test) (Şekil 22).

PTZ+Alkol+Kafein grubu ve PTZ+Alkol+Kahve grubu birinci günde nöbet şiddeti üzerine anlamlı bir etki yapmazken yedinci günde nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre düşürdü (Sırasıyla $p=0.002$; $p<0,001$ ve $p=0.006$; $p<0,001$, Tukey test) (Şekil 22).

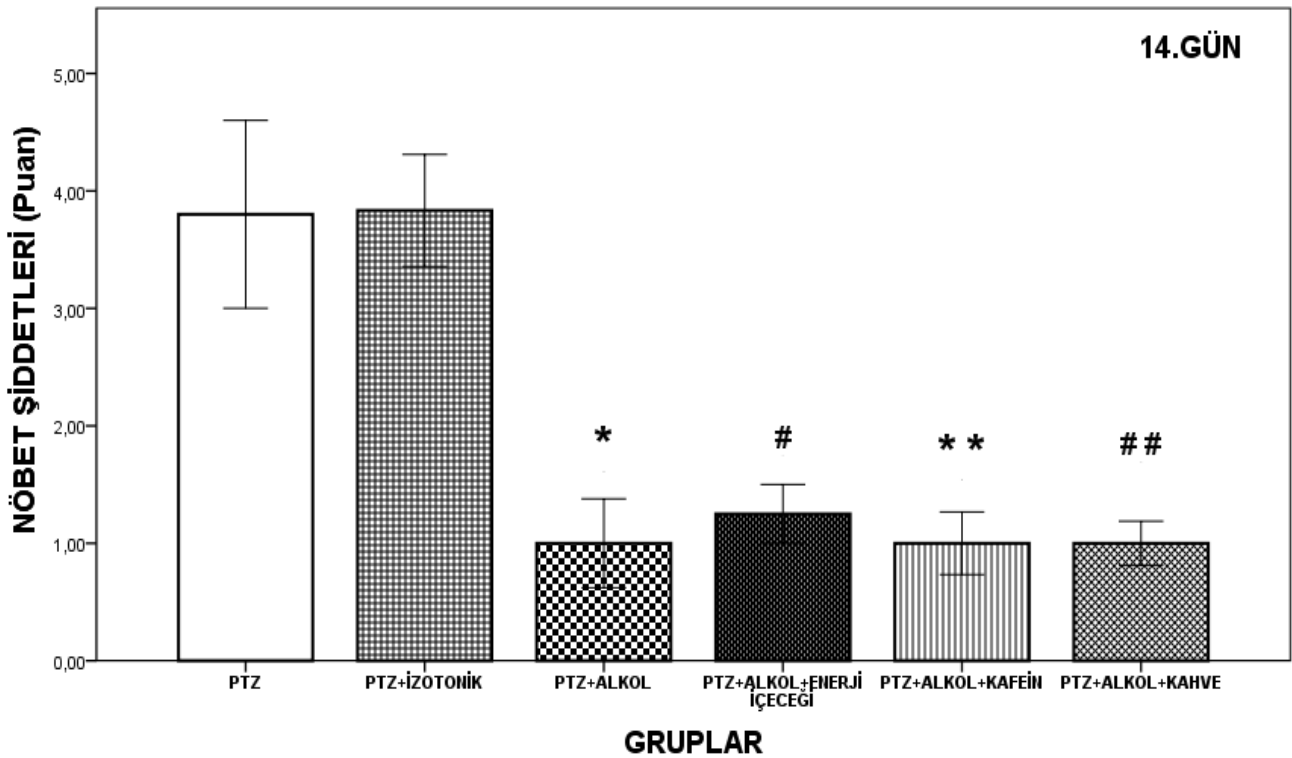
Kontrol grupları olan PTZ ve PTZ+İzotonik gruplarının Şekil-22'de grafiksel olarak birbirinden farklı çıkması N sayılarının birbirinden farklı olmasındandır.

4.4.3.Ondördüncü Gün

Enerji ieeği, kafein ve kahvenin (3.43 mg/kg) dozunun 14. günde (3.4 g/kg) dozundaki alkol ile kombinasyonunun nöbet Şiddeti zerine etkileri Şekil-23'te görülmektedir

Şekil 23: Enerji ieeği , kafein ve kahvenin 7. günde (3.4 g/kg) dozunda ki alkol ile kombinasyonunun nöbet Şiddeti zerine etkileri (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki; # p< 0.05 istatistikçe anlamlı; **p< 0.05 istatistikçe anlamlı; ##p < 0.05 istatistikçe anlamlı, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Alkol+Redbll, n=8; PTZ+Alkol+Kafein, n=8; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



Ondördüncü günde de kontrol grupları olan PTZ ve PTZ+İzotonik gruplarına göre tüm gruplar nöbet Şiddeti zerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [F(5,37)= 12.463 p<0.001 ANOVA test] (Şekil 23). Grupların ondördüncü gündeki nöbet Şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Enerji ieeği grubu nöbet Şiddetini kontrol gruplarına göre istatistikçe anlamlı ölçüde düşürdü (Sırasıyla p<0.001;p<0.001 ve p=0.001; p<0.001,Tukey test) (Şekil 23). PTZ+Alkol+Kafein grubu ve PTZ+Alkol+Kahve grubu da ondördüncü günde kontrol gruplarına göre nöbet Şiddetini istatistikçe anlamlı ölçüde düşürdü (Sırasıyla p<0.001; p<0.001 ve p<0.001;

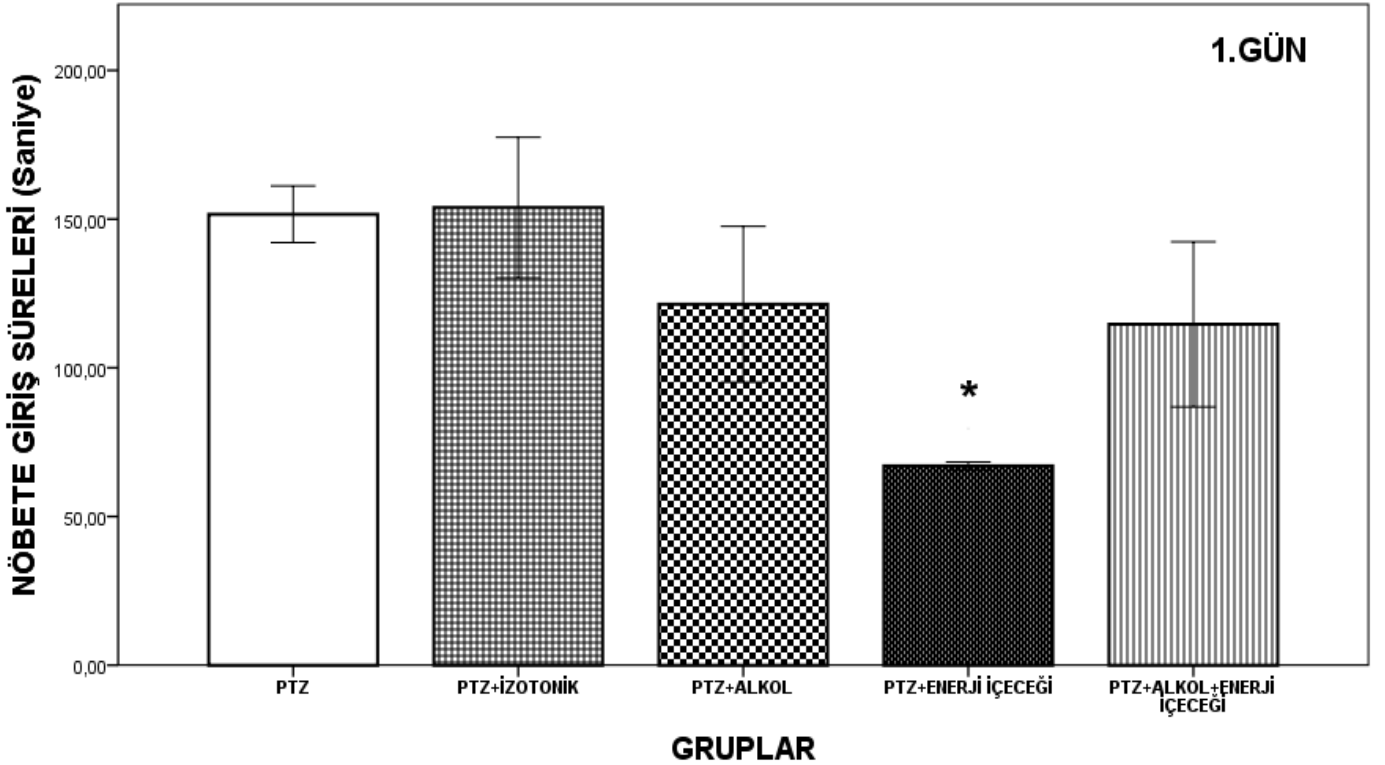
$p < 0.001$, Tukey test) (Şekil 23). Kontrol grubu olan PTZ + İzotonik grubundan 2 denek ondördüncü günün sonunda nöbetten çıkamarak ex olmuştur.

4.5. Tek Başına Enerji içeceği İle Alkol ile Kombine Edilmiş Olan Enerji içeceğinin 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri

4.5.1. Birinci Gün

Enerji içeceği'nin (3.43 mg/kg) dozu ile oluşturulan PTZ+Enerji içeceği grubuyla , (3.4 g/kg) dozunda ki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubunun 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil 24'de gösterilmiştir.

Şekil-24: Enerji içeceği'nin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (* $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı etki , Tukey test). (PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Enerji içeceği, n=8; PTZ+Alkol+Enerji içeceği, n=8).



Birinci günde yalnızca PTZ+Enerji içeceği grubu nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,35) = 2.946$, $p = 0.034$ ANOVA test] (Şekil 24).

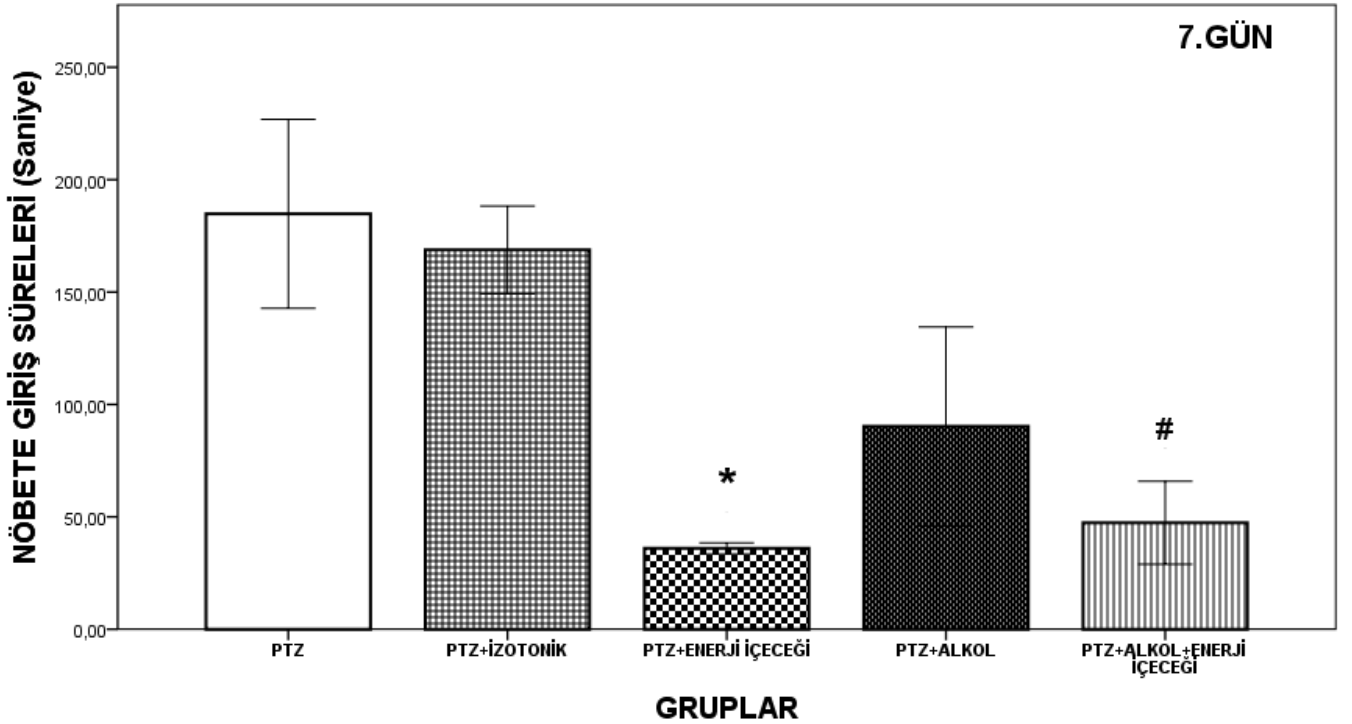
Grupların birinci gündeki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında sadece PTZ+Enerji içeceği grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.046$; $p=0.038$, Tukey test) (Şekil 24). PTZ grubundan üç denek ve PTZ+Enerji içeceği grubundan üç denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.5.2. Yedinci Gün

Enerji içeceği'nin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Enerji içeceği grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubunun 7. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil-25'te gösterilmiştir.

Şekil-25: Enerji içeceği'nin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 7. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (* $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı etki; # $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Enerji içeceği, n=5; PTZ+Alkol+Enerji içeceği, n=8).



Şekil-25'te de görüldüğü gibi PTZ+Enerji içeceği grubu ile PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu yedinci günde kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,29)= 4.550$ $p=0.006$ ANOVA test]. Grupların yedinci

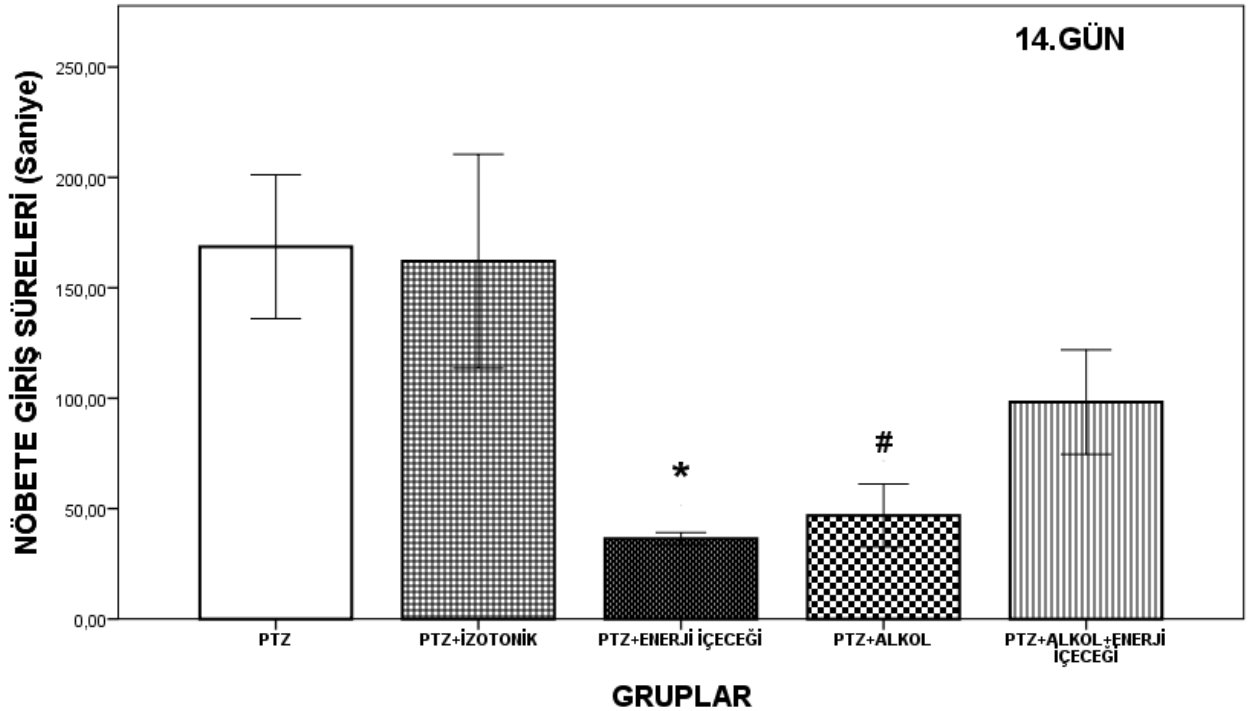
gündeki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Enerji içeceği grubu nöbete giriş süresinin birinci günden daha erkene çekti ($p=0.046$; $p=0.050$, Tukey test). Ayrıca PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu da nöbete giriş süresini erkene çekti ($p=0.039$; $p=0.037$, Tukey test). PTZ+İzotonik grubundan iki denek nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.5.3.Ondördüncü Gün

Enerji içeceği'nin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Enerji içeceği grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubunun 14. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil-26'da gösterilmiştir.

Şekil-26: Enerji içeceği'nin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 14. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (* $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı etki; # $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Enerji içeceği, n=5; PTZ+Alkol+Enerji içeceği, n=8).



Ondördüncü günde PTZ+Enerji içeceği grubu ile PTZ+Alkol grubu da nöbete giriş süresi üzerine kontrol gruplarına göre istatistikçe anlamlı bir etki yaptı [$F(4,27)=4.483$ $p=0.007$ ANOVA test] (Şekil 26).

Grupların nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Enerji içeceği grubu ondördüncü günde de nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.046$; $p=0.048$, Tukey test) (Şekil 26).

PTZ+Alkol grubu beklenilenin aksine nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.040$; $p=0.040$, Tukey test) (Şekil 26). Fakat PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu yedinci günde göstermiş olduğu anlamlı etkiyi ondördüncü günde göstermedi. Nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekmiş olsada bu erkene çekme istatistikçe anlamlı düzeye erişemedi ($p=0.423$; $p=0.467$, Tukey test) (Şekil 26).

Ondördüncü günün sonunda PTZ+Enerji içeceği grubundan üç denek daha nöbitten çıkamayarak ex oldu. Deney sonunda gruplar arasında en çok ölüm PTZ+Enerji içeceği grubunda oldu.

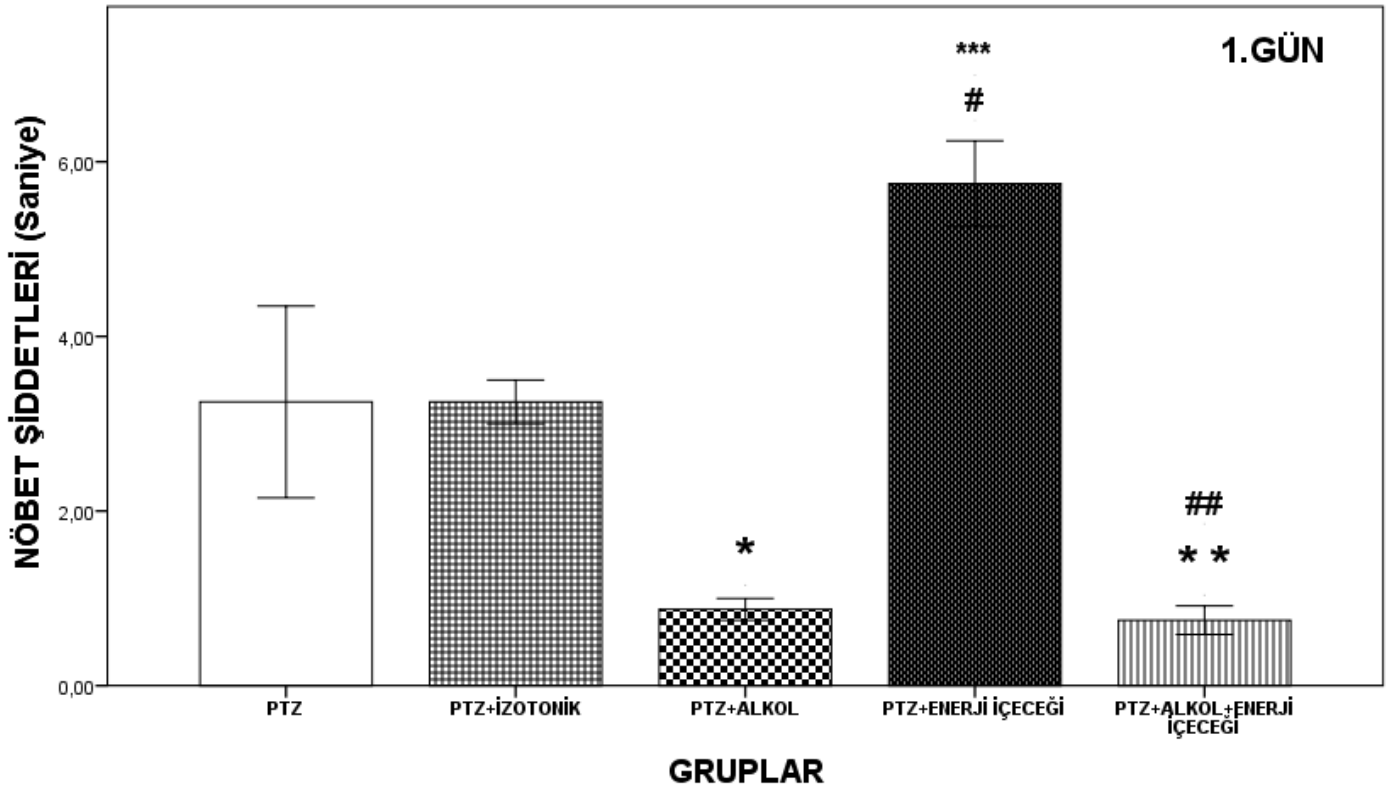
4.6. Tek Başna Enerji içeceği Ve Alkol ile Kombine Edilmiş Olan Enerji içeceği'nin 1.- 7. ve 14. günler de Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri

4.6.1. Birinci Gün

Enerji ieeği'nin (3.43 mg/kg) dozu ile oluşturulan PTZ+Enerji ieeği grubuyla , (3.4 g/kg) dozunda ki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Enerji ieeği grubunun 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri şekil-27'de gösterilmiştir.

şekil- 27: Enerji ieeği'nin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 kontrollere göre anlamlı ; # p< 0.05 kontrollere göre anlamlı; p< 0.05 kontrollere göre anlamlı;*** p< 0.05 ptz+alkol grubuna göre anlamlı;## p< 0.05 ptz+Enerji ieeği grubuna göre anlamlı,Tukey test).**

(PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Enerji ieeği, n=8; PTZ+Alkol+Enerji ieeği, n=8).



Birinci günde PTZ+Alkol, PTZ+Enerji ieeği ve PTZ+Alkol+Enerji ieeği grupları kontrol gruplarına göre, PTZ+Enerji ieeği grubu PTZ+Alkol grubuna göre ve PTZ+Alkol+Enerji ieeği grubunda PTZ+Enerji ieeği grubuna göre nöbet şiddeti

üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,35)= 13.708$ $p<0.001$ ANOVA test] (Şekil-27).

Grupların birinci gündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu beklenildiği gibi kontrol gruplarına göre nöbet şiddetini düşürdü ($p=0.036, p=0.036, Tukey$ test) (Şekil-27).

PTZ+Enerji içeceği grubu hem kontrol gruplarına göre hem de PTZ+Alkol ve PTZ+Alkol+Enerji içeceği gruplarına göre nöbet şiddetini oldukça yükseltti (Sırasıyla $p=0.024; p=0.024; p<0.001; p<0.001$, Tukey test) (Şekil-27).

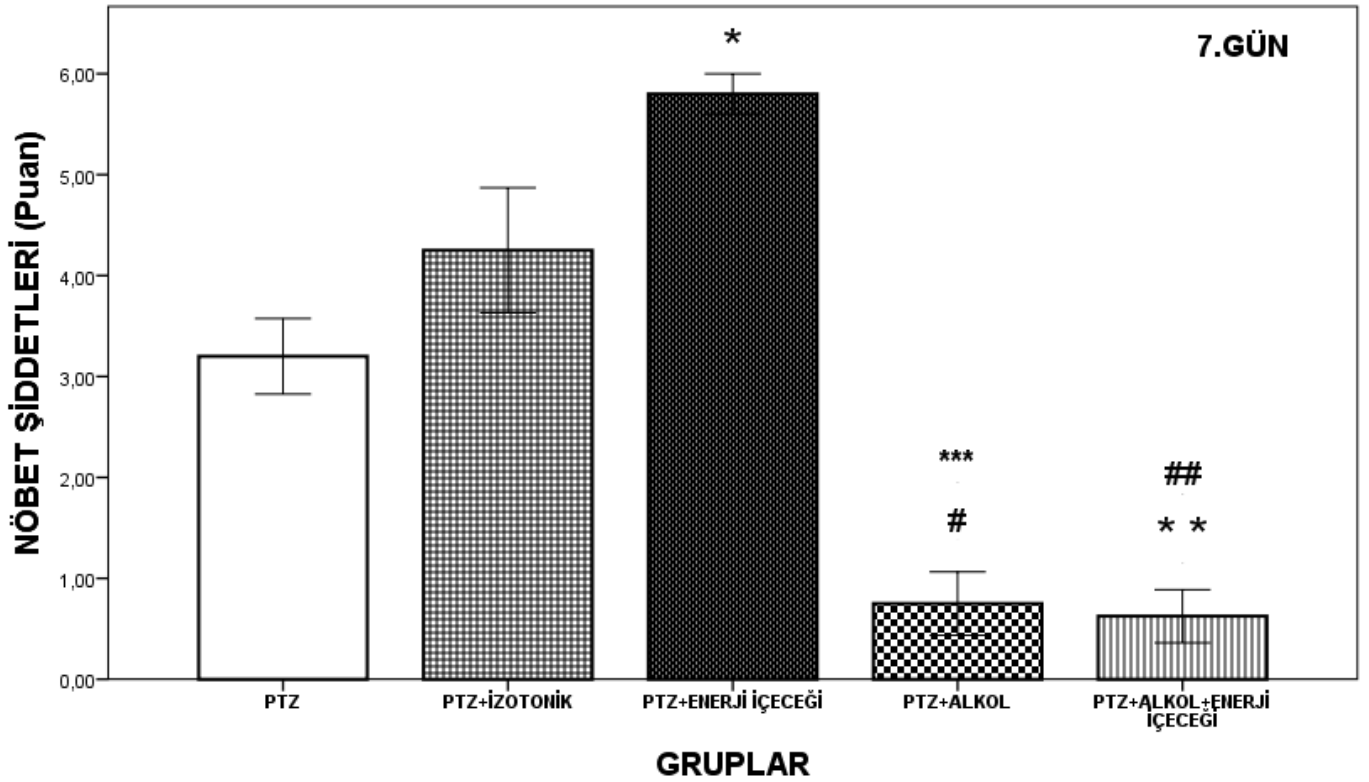
PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu ise kontrol gruplarına göre ve PTZ+Enerji içeceği grubuna göre nöbet şiddetini düşürdü (Sırasıyla $p=0.024; p=0.024$ ve $p<0.001$, Tukey test) (Şekil- 27). Birinci günün sonunda PTZ ve PTZ+Enerji içeceği gruplarından üçer denek ex oldu.

4.6.2. Yedinci Gün

Enerji ieeği'nin 3.43 mg/kg dozu ile oluştrulan PTZ+Enerji ieeği grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Enerji ieeği grubunun 7. Günde nöbet şiddeti üzerine etkileri şekil-28'de gösterilmiştir

şekil-28: Enerji ieeği'nin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 7. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 PTZ grubna göre anlamlı ; # p< 0.05 kontrollere göre anlamlı; p< 0.05 kontrollere göre anlamlı;*** p< 0.05 PTZ+Enerji ieeği grubuna göre anlamlı;## p< 0.05 ptz+Enerji ieeği grubuna göre anlamlı,Tukey test).**

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Enerji ieeği, n=5; PTZ+Alkol+Enerji ieeği, n=8).



şekil- 28'de görüldüğü gibi yedinci günde PTZ+Alkol, PTZ+Enerji ieeği ve PTZ+Alkol+Enerji ieeği grupları kontrol gruplarına göre, PTZ+Alkol grubu PTZ+Enerji ieeği grubuna göre ve PTZ+Alkol+Enerji ieeği grubunda PTZ+Enerji

ieeği grubuna göre nöbet Şiddeti zerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,29)=28.030$ $p<0.001$ ANOVA test].

Grupların yedinci gündeki nöbet Şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu yine beklenildiği gibi kontrol gruplarına göre ve PTZ+Enerji ieeği grubuna göre nöbet Şiddetini düşürdü (Sırasıyla $p=0.004$; $p<0.001$; $p<0.001$, Tukey test).

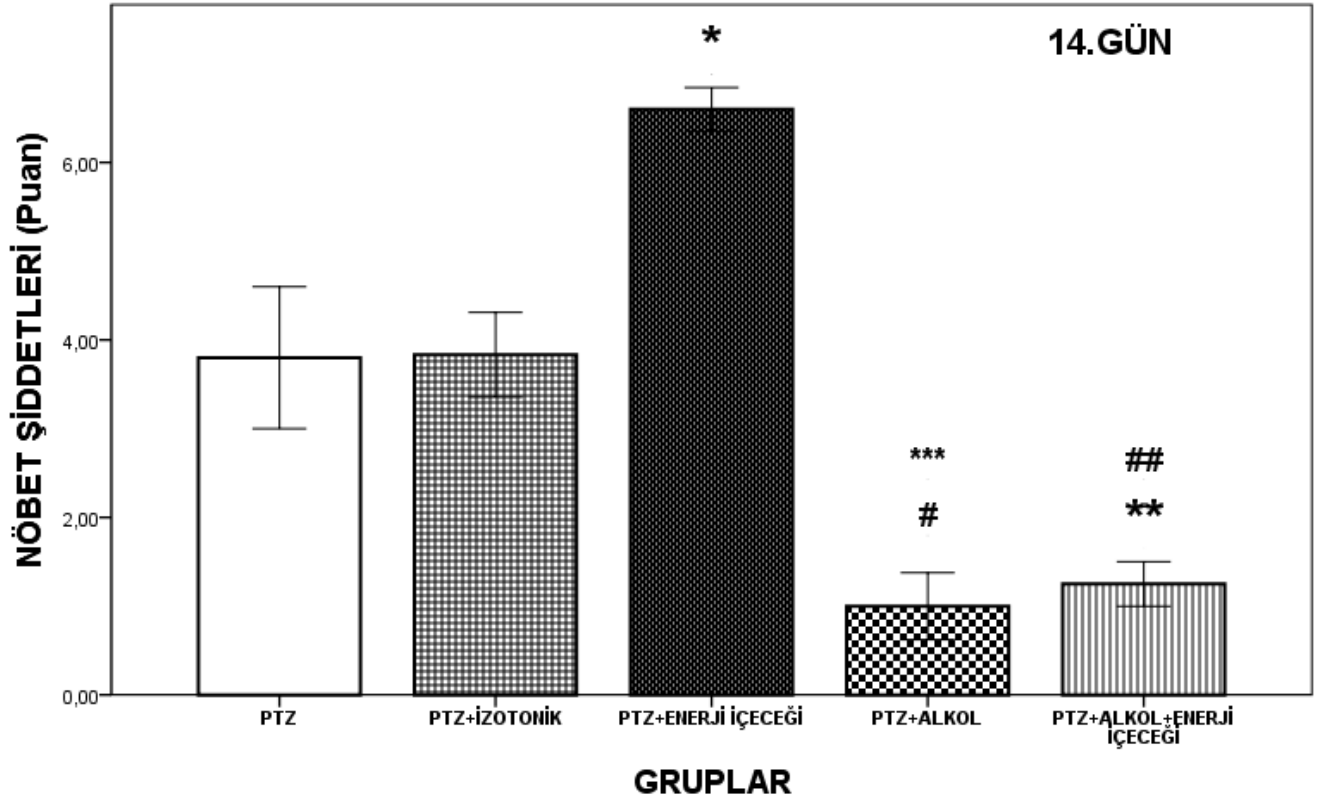
PTZ+Redbul grubu yedinci günde nöbet Şiddetini kontrol gruplarından PTZ grubuna göre birinci günden daha çok yükseltti ($p=0.006$, Tukey test). Fakat grafiksel olarak ptZ+İzotonik grubuna görede nöbet Şiddetini yükseltmiŐ olsa da bu yükselme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişemedi ($p=0.120$, Tukey test).

PTZ+Alkol+Rdbull grubu ise hem kontrol gruplarına göre hemde PTZ+Enerji ieeği grubuna göre nöbet Şiddetini düşürdü (Sırasıyla $p=0.002$; $p<0.001$ ve $p<0.001$, Tukey test). Yedinci günün sonunda PTZ+İzotonik grubundan iki denek nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.6.3. Ondördüncü Gün

Enerji ieeği'nin 3.43 mg/kg dozu ile oluştrulan PTZ+Enerji ieeği grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Enerji ieeği grubunun 14. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri şekil-29'da gösterilmiştir.

şekil- 29: Enerji ieeği'nin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 7. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 kontrollere göre anlamlı ; # p< 0.05 kontrollere göre anlamlı; p< 0.05 kontrollere göre anlamlı;*** p< 0.05 PTZ+Enerji ieeği grubuna göre anlamlı;## p< 0.05 PTZ+Enerji ieeği grubuna göre anlamlı,Tukey test).**
(PTZ ,n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Enerji ieeği, n=5; PTZ+Alkol+Enerji ieeği, n=8).



Ondördüncü günde PTZ+Alkol, PTZ+Enerji ieeği ve PTZ+Alkol+Enerji ieeği grupları kontrol gruplarına göre, PTZ+Alkol grubu PTZ+Enerji ieeği grubuna göre ve PTZ+Alkol+Enerji ieeği grubunda PTZ+Enerji ieeği grubuna göre nöbet

şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,27)= 26.802$ $p<0.001$ ANOVA test] (Şekil-29).

Grupların ondördüncü gündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu yine beklenildiği gibi kontrol gruplarına göre ve PTZ+Enerji içeceği grubuna göre nöbet şiddetini düşürdü (Sırasıyla $p=0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, Tukey test) (şekil-29).

PTZ+Redbul grubu ondördüncü günde nöbet şiddetini kontrol gruplarına grubuna göre yükseltti ($p=0.003$; $p=0.002$, Tukey test) (Şekil-29).

PTZ+Alkol+Enerji içeceği grubu ise hem kontrol gruplarına göre hem de PTZ+Enerji içeceği grubuna göre nöbet şiddetini düşürdü (Sırasıyla $p=0.003$; $p=0.001$ ve $p<0.001$, Tukey test) (Şekil-29).

Ondördüncü günün sonunda PTZ+Enerji içeceği grubundan üç denek daha nöbetten çıkamayarak ex oldu. Deneyin sonunda nöbetlerde en çok ölüm PTZ+Enerji içeceği grubunda oldu.

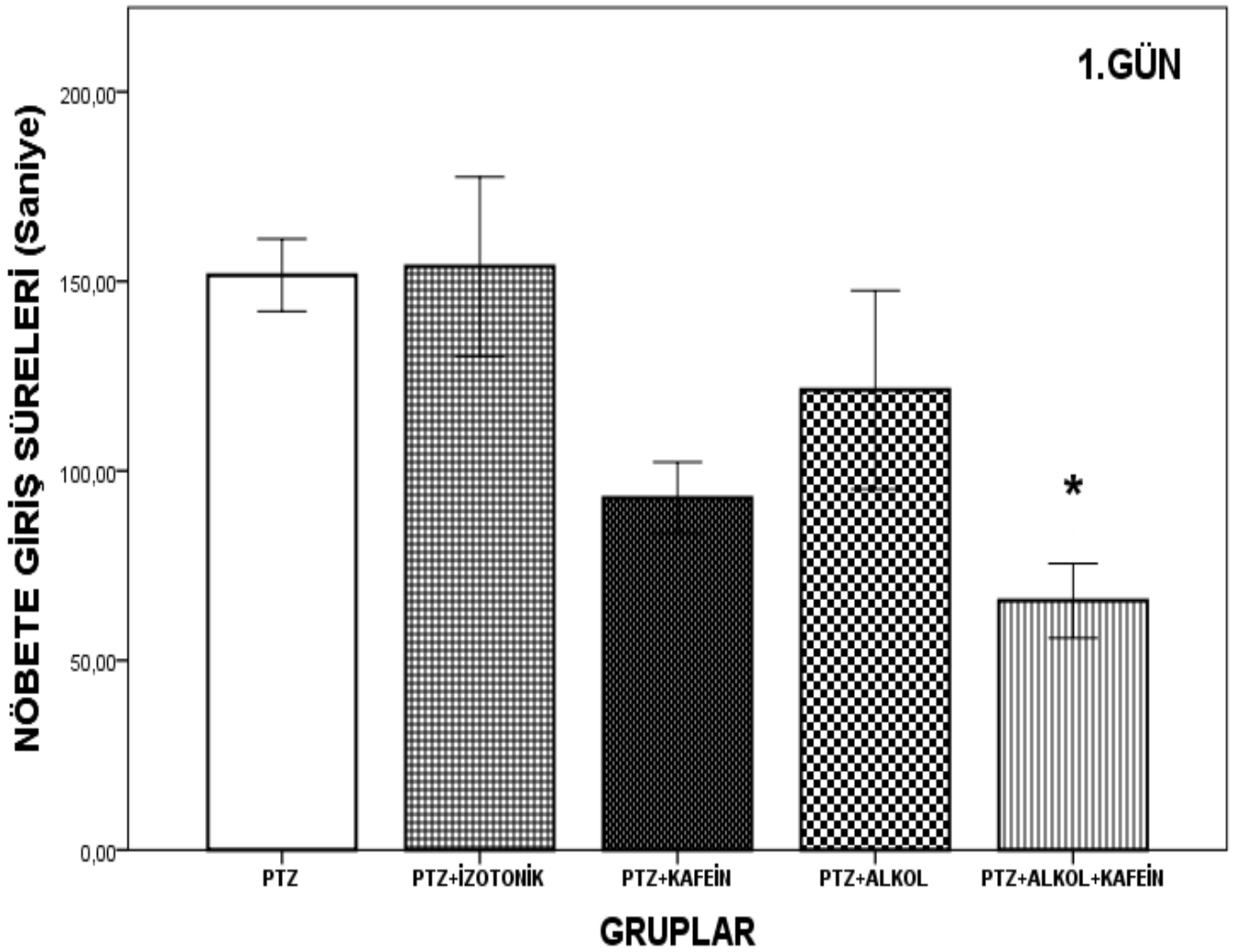
4.7. Tek Başna Kafein Ve Alkol ile Kombine Edilmiş Olan Kafeinin Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri

4.7.1. Birinci gün

Kafeinin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kafein grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Kafein grubunun 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil-30'da gösterilmiştir.

Şekil- 30: Kafeinin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki ,Tukey test).

(PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kafein, n=8; PTZ+Alkol+Kafein, n=8).



Birinci günde yalnızca PTZ+Alkol+Kafein grubu nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [F(4,35)= 4.750 p=0.004 ANOVA test] (Şekil-30).

Grupların birinci gündeki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında sadece PTZ+Alkol+Kafein grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.011$; $p=0.009$, Tukey test) (Şekil-30).

PTZ+Kafein grubu da nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti fakat bu erkene çekme istatistikçe anlamlı düzeye erişmedi ($p=0.145$; $p=0.121$, Tukey test) (Şekil-30).

PTZ grubundan üç denek, PTZ+Kafein grubundan ise bir denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

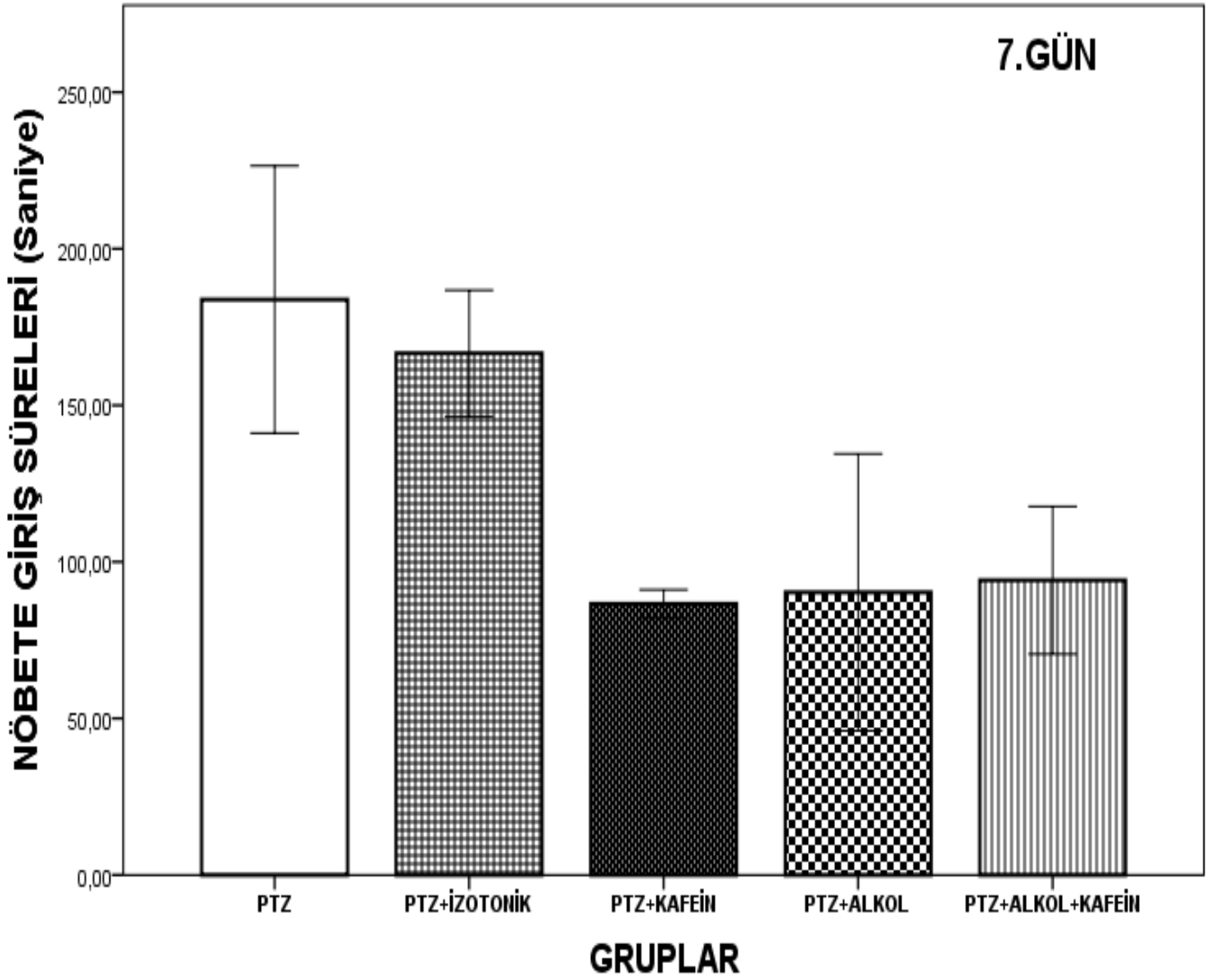


4.7.2. Yedinci Gün

Kafeinin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kafein grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Kafein grubunun 7. gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil-31’de gösterilmiştir.

Şekil 31: Kafeinin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 7. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri.

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kafein, n=7; PTZ+Alkol+Kafein, n=8).



Yedinci günde grupların hiçbiri kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturmadı [$F(4,31)= 2.238$ $p=0.088$ ANOVA test] (Şekil-31).

Grupların yedinci gündeki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında grupların hepsi kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresini erkene çakt fakat bu erkene çekme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi (Sırasıyla $p=0.261$; 0.328 ; $p=0.272$; $p=0.340$; $p=0.311$; $p=0.391$, Tukey test) (Şekil- 31).

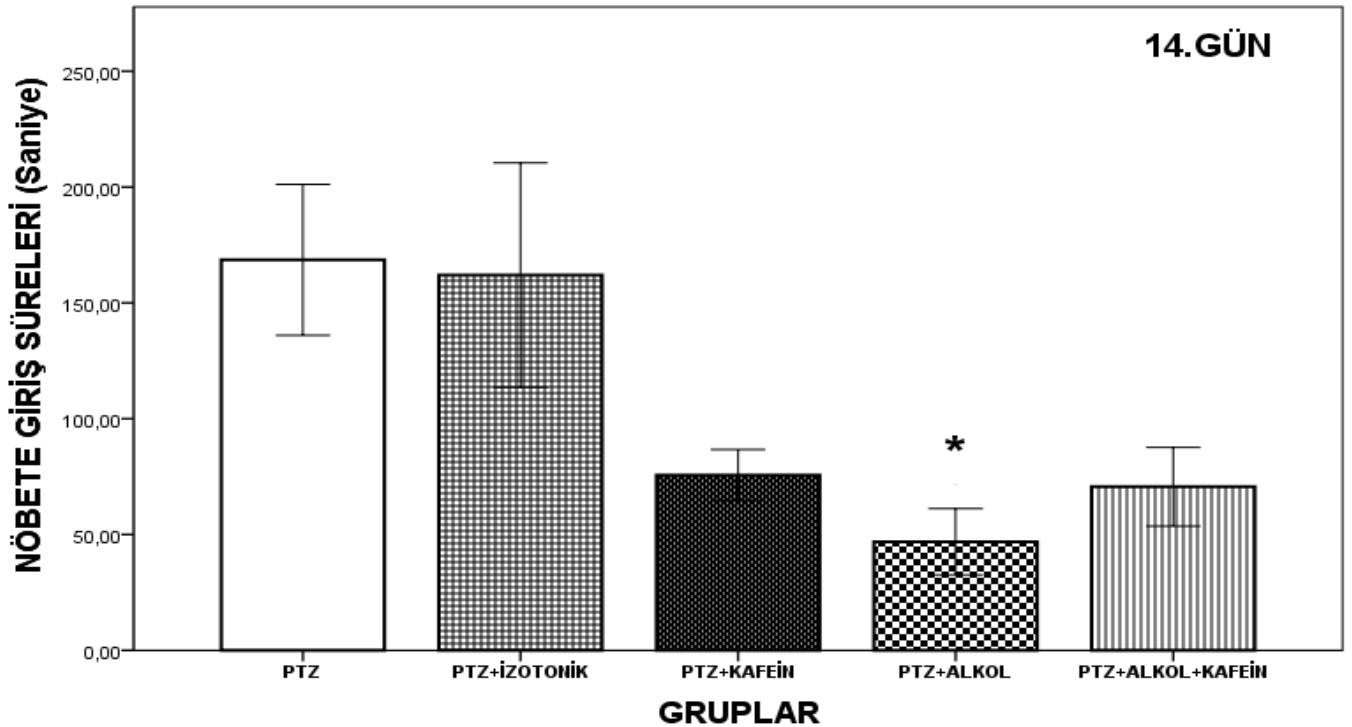
PTZ+Kafein grubundan bir denek, PTZ+İzotonik grubundan ise iki denek yedinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.7.3. Ondördüncü Gün

Kafeinin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kafein grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Kafein grubunun 14. gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil-32’de gösterilmiştir.

Şekil-32: Kafeinin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (* $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı etki ,Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kafein, n=6; PTZ+Alkol+Kafein, n=8).



Ondördüncü günde sadece PTZ+Alkol grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı [$F(4,28)= 4.518$ $p=0.006$ ANOVA test] (Şekil 32).

Grupların yedinci günde ki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.025$; $p=0.025$, Tukey test) (Şekil- 32).

PTZ+Kafein ve PTZ+Alkol+Kafein grupları da nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ancak bu erkene çekme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi (Sırasıyla $p=0.170$; $p=0.189$ ve $p=0.099$; $p=0.107$, Tukey test) (Şekil- 32).

Ondördüncü günün sonunda PTZ+Kafein grubundan bir denek daha nöbetten çıkamayıp ex oldu.

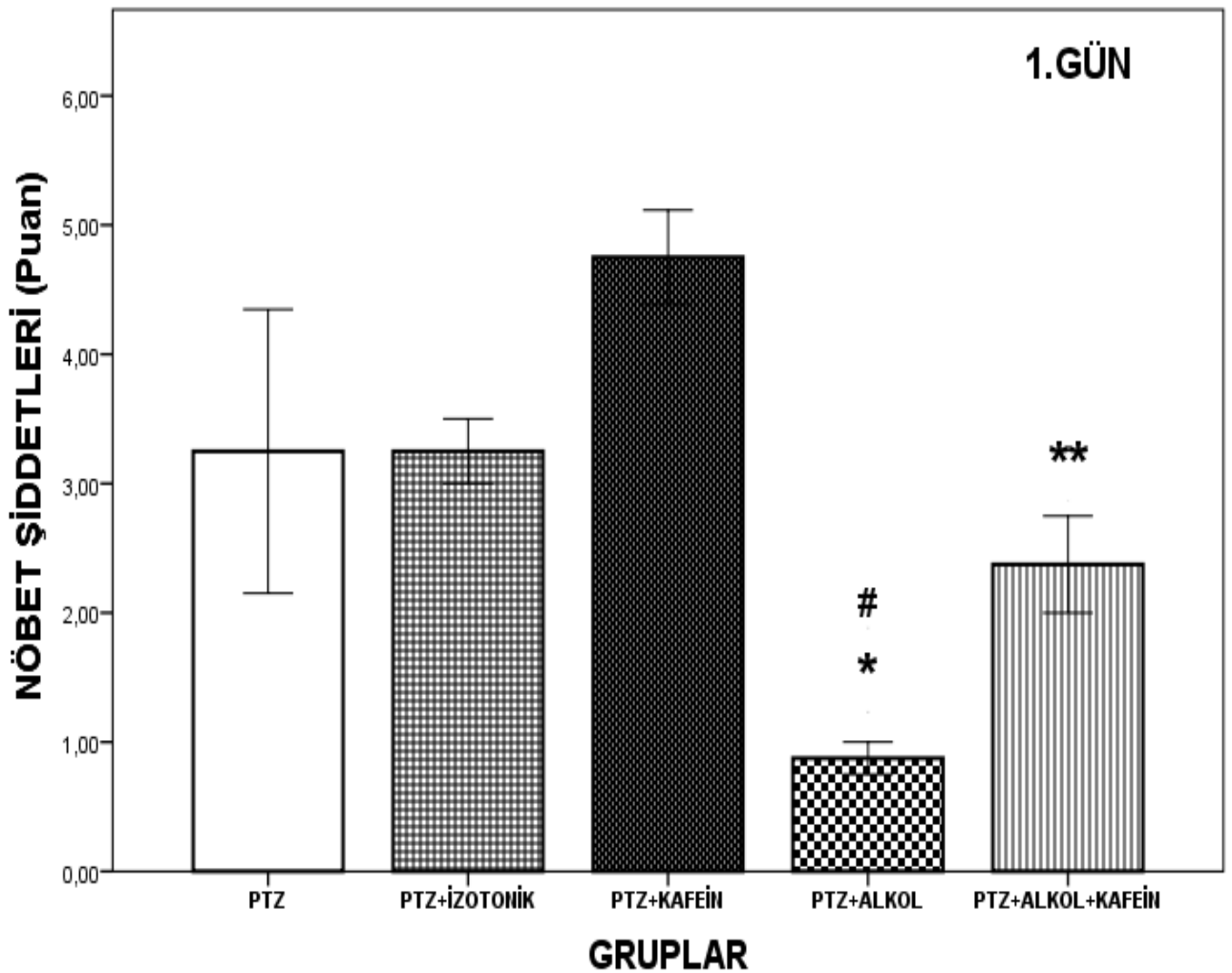
4.8. Tek Başına Kafein Ve Alkol ile Kombine Edilmiş Olan Kafein'in 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri

4.8.1. Birinci Gün

Kafein'in 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kafein grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Kafein grubunun 1. gün de nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil- 33'te gösterilmiştir.

Şekil- 33: Kafein'in (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı etki ;# p< 0.05 PTZ+Kafein grubuna göre anlamlı etki;** p< 0.05 PTZ+Kafein grubuna göre anlamlı etki, Tukey test).

(PTZ ,n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kafein, n=8; PTZ+Alkol+Kafein, n=8).



Birinci günde PTZ+Alkol grubu kontrol grupları ve PTZ+Kafein grubuna göre, PTZ+Alkol+Kafein grubu ise PTZ+Kafein grubuna göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı [F(4,35)= 6.453 p=0.001 ANOVA test] (Şekil- 33).

Grupların birinci gündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu hem kontrol gruplarına göre hemde PTZ+Kafein grubuna göre Nöbet şiddetini düşürdü (Sırasıyla $p=0.037$; $p=0.037$ ve $p < 0.001$, Tukey test) (Şekil- 33).

PTZ+Alkol+Kafein grubu ise sadece PTZ+Kafein grubuna göre nöbet şiddetini düşürdü ($p=0.037$, Tukey test) (Şekil- 33).Ayrıca PTZ+Kafein grubu nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre yükseltse bile bu yükselme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi ($p=0.336$; $p=0.336$, Tukey test) (Şekil- 33).

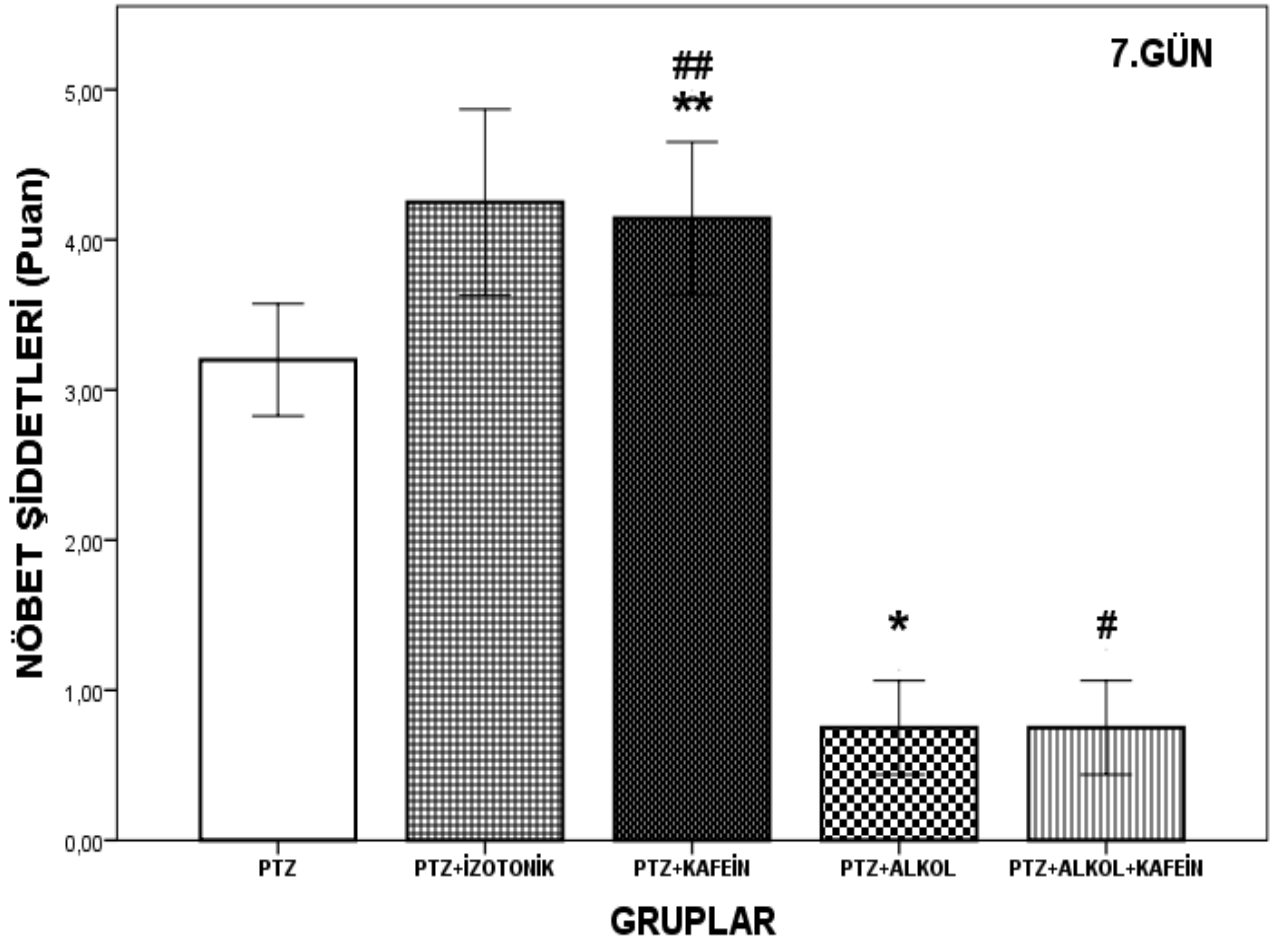
PTZ grubundan üç denek, PTZ+Kafein grubundan ise bir denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.8.2. Yedinci Gün

Kafeinin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kafein grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Kafein grubunun 7. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil- 34'te gösterilmiştir.

Şekil- 34: Kafeinin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı etki ;# p< 0.05 Kontrol gruplarına göre anlamlı etki;** p< 0.05 PTZ+Alkol grubuna göre anlamlı etki;## p< 0.05 PTZ+Alkol+Kafein grubuna göre anlamlı etki,Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kafein, n=7; PTZ+Alkol+Kafein, n=8).



Yedinci günde PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Kafein grubu kontrol gruplarına göre, PTZ+Kafein grubu ise PTZ+Alkol ve PTZ+Alkol+Kafein gruplarına göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,31)= 15.920$ p<0.001 ANOVA test] (Şekil- 34). Grupların yedinci gündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol ve PTZ+Alkol+Kafein grupları nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre birinci günden daha çok düşürdü (Sırasıyla p=0.011; p<0.001 ve p=0.011;

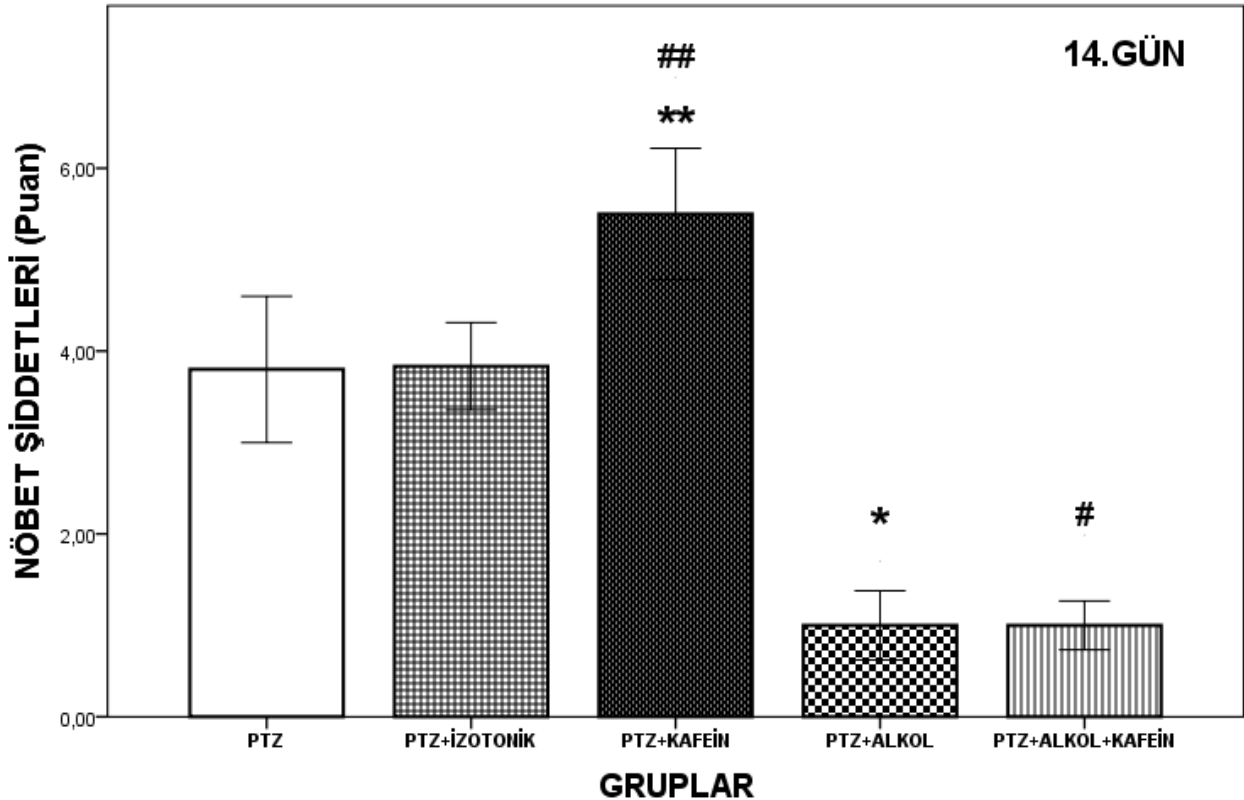
$p < 0.001$, Tukey test) (Şekil- 34). PTZ+Kafein grubu ise yalnızca PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Kafein grubuna göre nöbet şiddetini arttırdı ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$, Tukey test) (Şekil- 34). PTZ+Kafein grubundan bir denek, PTZ+İzotonik grubundan ise iki denek yedinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.8.3. Ondördüncü Gün

Kafeinin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kafein grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile kombine edilmiş olan PTZ+Alkol+Kafein grubunun 14. gün de nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil- 35'te gösterilmiştir.

Şekil- 34: Kafeinin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile kombine kullanımının 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (* $p < 0.05$ kontrol gruplarına göre anlamlı etki; # $p < 0.05$ Kontrol gruplarına göre anlamlı etki; ** $p < 0.05$ PTZ+Alkol grubuna göre anlamlı etki; ## $p < 0.05$ PTZ+Alkol+Kafein grubuna göre anlamlı etki, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kafein, n=6; PTZ+Alkol+Kafein, n=8).



Ondördüncü günde PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Kafein grubu kontrol gruplarına göre ,PTZ+Kafein grubu ise PTZ+Alkol ve PTZ+Alkol+Kafein gruplarına göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,28)= 15.880$ $p<0.001$ ANOVA test] (Şekil- 35).

Grupların ondördüncü günde ki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol ve PTZ+Alkol+Kafein grupları nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre düşürdü (Sırasıyla $p=0.006$; $p=0.003$ ve $p=0.006$; $p=0.003$,Tukey test) (Şekil- 35).

PTZ+Kafein grubu ise yalnızca PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Kafein grubuna göre nöbet şiddetini arttırdı ($p<0.001$ ve $p<0.001$, Tukey test) (Şekil- 35). Ondördüncü günün sonunda PTZ+Kafein grubundan bir denek daha nöbetten çıkamayarak ex oldu.

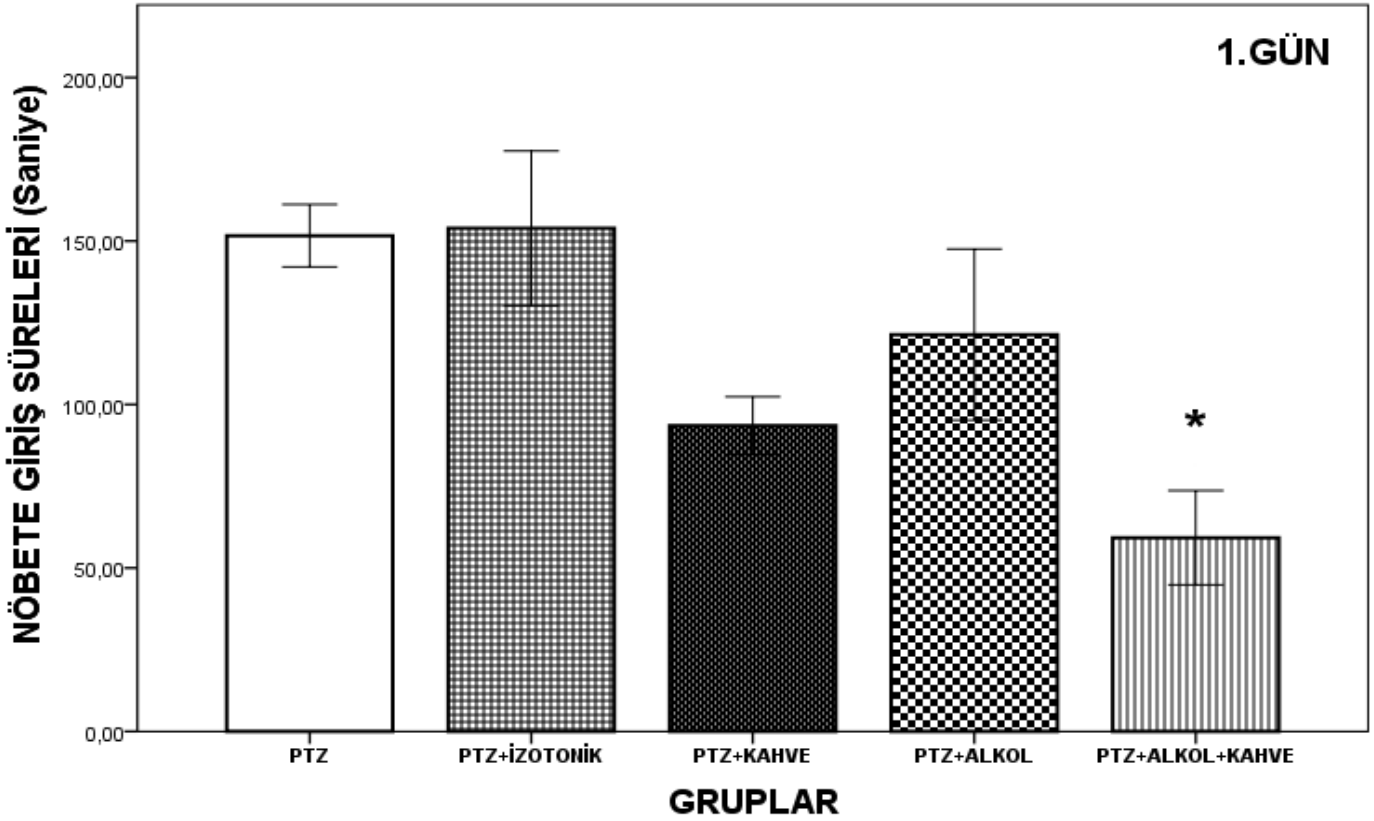
4.9. Tek Başna Kahve Ve Alkol ile Birlike Alman Kahve'nin Nöbete Giriş Süresi Üzerine Etkileri

4.9.1. Birinci Gün

Kahvenin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kahve grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile birlikte oluşturulan PTZ+Alkol+Kahve grubunun 1. Gün de nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil 36'da gösterilmiştir.

Şekil- 36: Kahvenin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile birlikte kullanımının 1. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (*p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı etki, Tukey test).

(PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kahve, n=8; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



Birinci günde yalnızca PTZ+Alkol+Kahve grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,35)= 4.975$ $p=0.003$ ANOVA test] (Şekil-36).

Grupların birinci gündeki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında sadece PTZ+Alkol+Kahve grubu nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ($p=0.008$; $p=0.006$, Tukey test) (Şekil- 36).

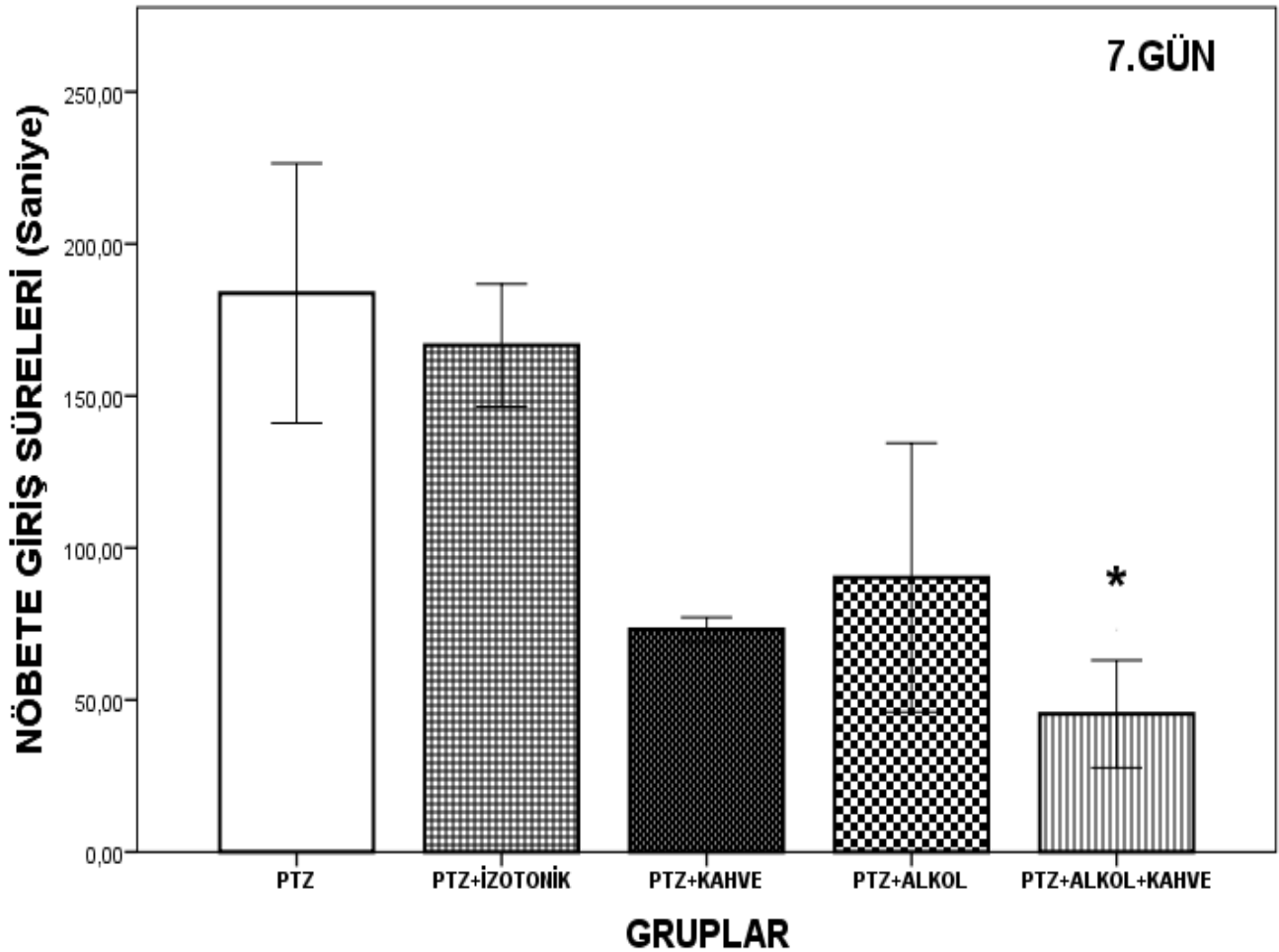
PTZ+Kahve grubu da nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti fakat bu erkene çekme istatistikçe anlamlı düzeye erişmedi ($p=0.175$; $p=0.148$, Tukey test) (Şekil- 36). PTZ grubundan üç denek, PTZ+Kahve grubundan ise bir denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.9.2.Yedinci Gün

Kahvenin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kahve grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile birlikte oluşturulan PTZ+Alkol+Kahve grubunun 7. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil- 37'de gösterilmiştir.

Şekil- 37: Kahvenin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile birlikte kullanımının 7. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (* $p < 0.05$ kontrol gruplarına göre anlamlı etki, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kahve, n=7; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



Yedinci günde de yalnızca PTZ+Alkol+Kahve grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturdu [$F(4,31)= 4.085$ $p=0.009$ ANOVA test] (Şekil 37).Grupların yedinci gündeki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında sadece PTZ+Alkol+Kahve grubu nöbete giriş süresini kontrol

gruplarına göre erkene çaktı ($p=0.029$; $p=0.029$, Tukey test) (Şekil-37).PTZ+Kahve grubu da nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çaktı fakat bu erkene çekme istatistikçe anlamlı düzeye erişmedi ($p=0.133$; $p=0.164$, Tukey test) (Şekil- 37).

Ayrıca PTZ+Alkol grubunda nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekmesine rağmen bu erkene çekme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi ($p=0.240$; $p=0.305$, Tukey test) (Şekil- 37). PTZ+İzotonik grubundan iki denek yedinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

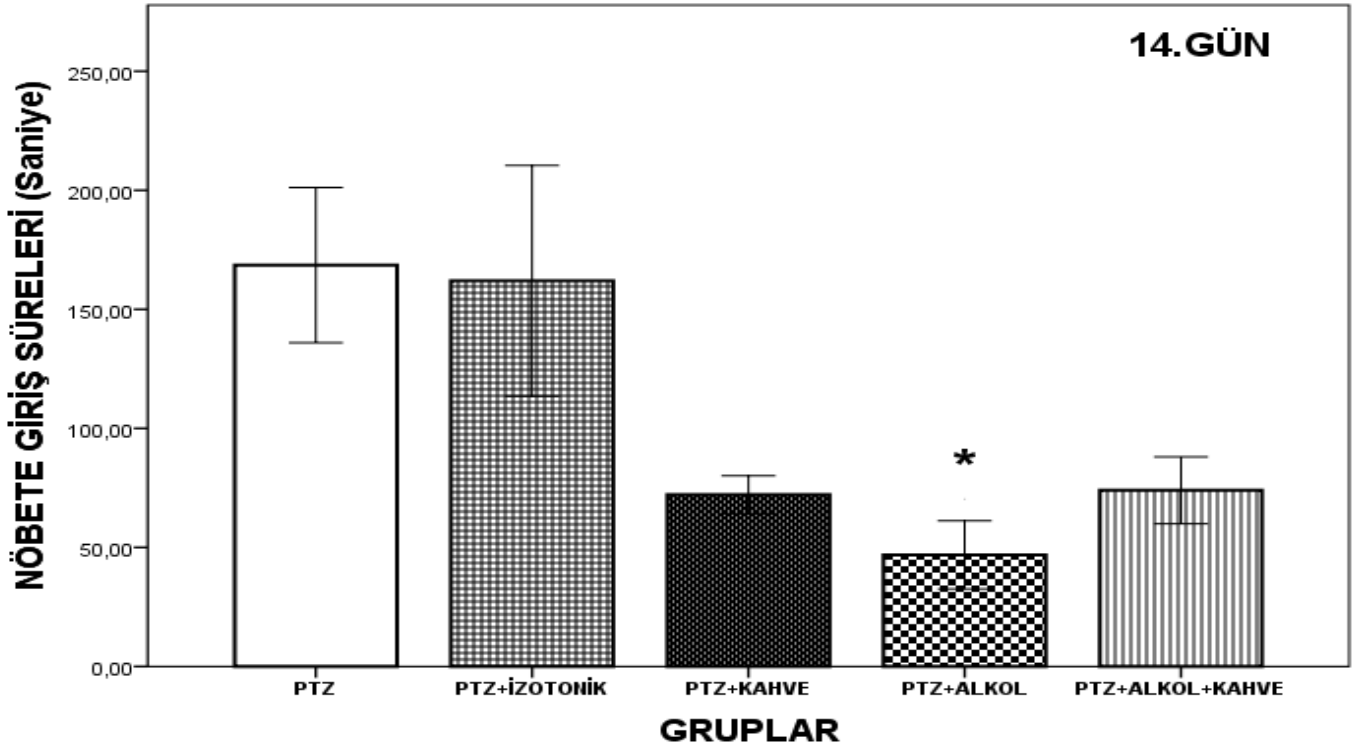
4.9.3.Ondördüncü Gün

Kahvenin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kahve grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile birlikte oluşturulan PTZ+Alkol+Kahve grubunun 14. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri Şekil- 38'te gösterilmiştir.

Şekil- 38: Kahvenin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile birlikte kullanımının 14. günde nöbete giriş süresi üzerine etkileri (* $p < 0.05$ kontrol gruplarına göre anlamlı etki, Tukey test).

(PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kahve, n=7; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).

Ondördüncü günde sadece PTZ+Alkol grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş



süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı. Fakat PTZ+Kahve grubu ve

PTZ+Alkol+Kahve grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yapamadı [$F(4,24)= 4.944$ $p=0.004$ ANOVA test] (Şekil- 38).

Grupların ondördüncü günde ki nöbete giriş süresi verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu kontrol gruplarına göre nöbete giriş süresini erkene çekti ($p=0.017$; $p=0.017$, Tukey test) (Şekil- 38).

PTZ+Kahve grubu ve PTZ+Alkol+Kahve grubu da nöbete giriş süresini kontrol gruplarına göre erkene çekti ancak bu erkene çekme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişemedi (Sırasıyla $p=0.098$; $p=0.108$ ve $p=0.094$; $p=0.103$, Tukey test) (Şekil- 38).

Ondördüncü günün sonunda PTZ+Kahve grubundan iki denek daha nöbetten çıkamamış olarak ex oldu

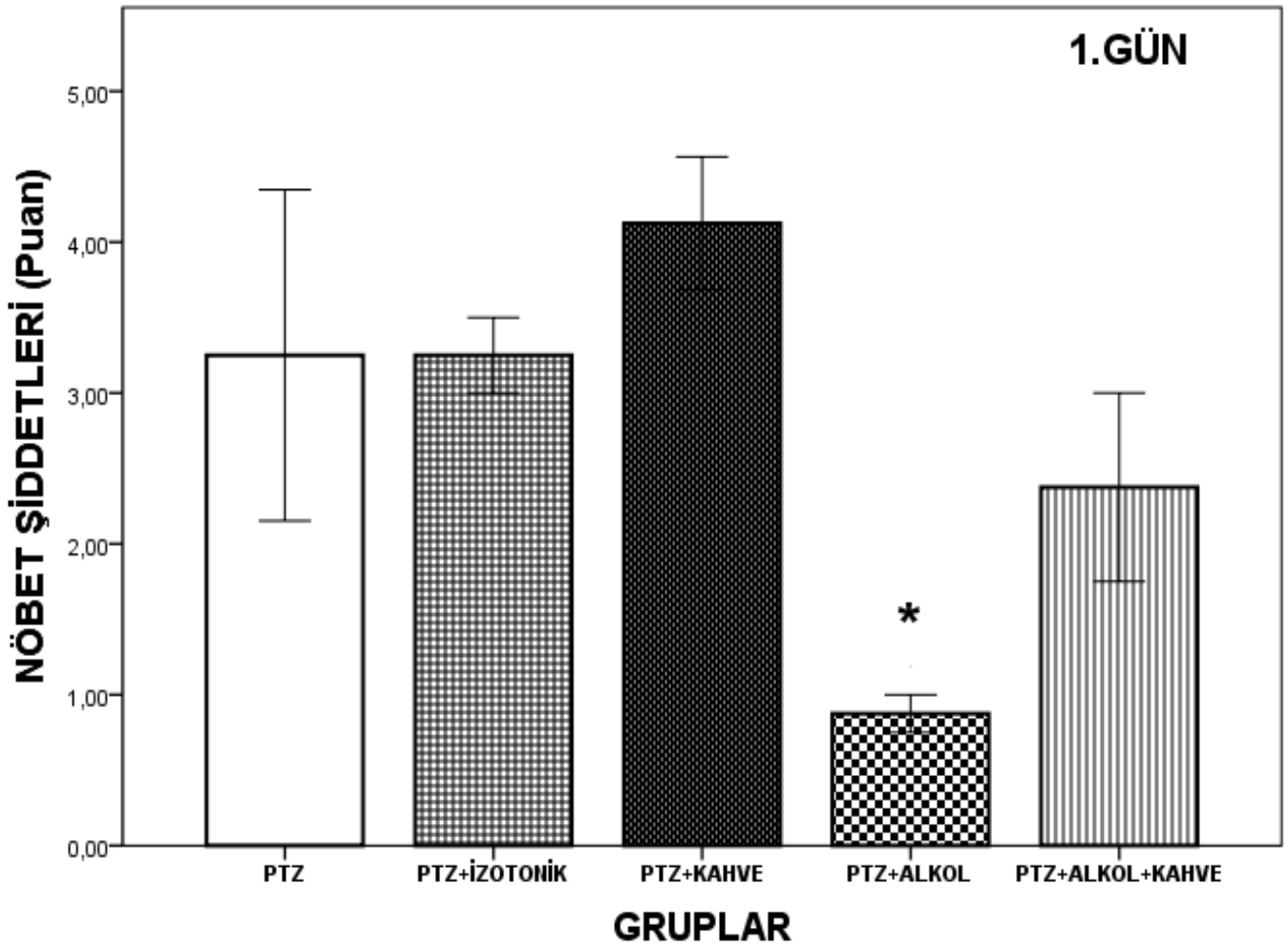
4.10. Tek Başına Kahve Ve Alkol ile Birlikte Alınan Kahvenin 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbet Şiddeti Üzerine Etkileri

4.10.1. Birinci Gün

Kahvenin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kahve grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile birlikte oluşturulan PTZ+Alkol+Kahve grubunun 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil- 39'da gösterilmiştir.

Şekil- 39: Kahvenin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile birlikte kullanımının 1. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 PTZ+Kahve grubuna göre anlamlı etki ,Tukey test).

(PTZ, n=8; PTZ+İzotonik, n=8; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kahve, n=8; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



Birinci günde yalnızca PTZ+Alkol grubu nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı. PTZ+Kahve grubu ve PTZ+Alkol+Kahve grubu ise nöbet şiddeti

üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yapmadı [$F(4,35)= 4.044$ $p=0.008$ ANOVA test] (Şekil- 39).

Grupların birinci gündeki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu nöbet şiddetini PTZ+Kahve grubuna göre azattı. Ancak kontrol gruplarına göre nöbet şiddetini azaltsada bu azaltma istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi (Sırasıyla $p=0.005$; $p=0.067$; $p=0.067$, Tukey test) (Şekil- 39).

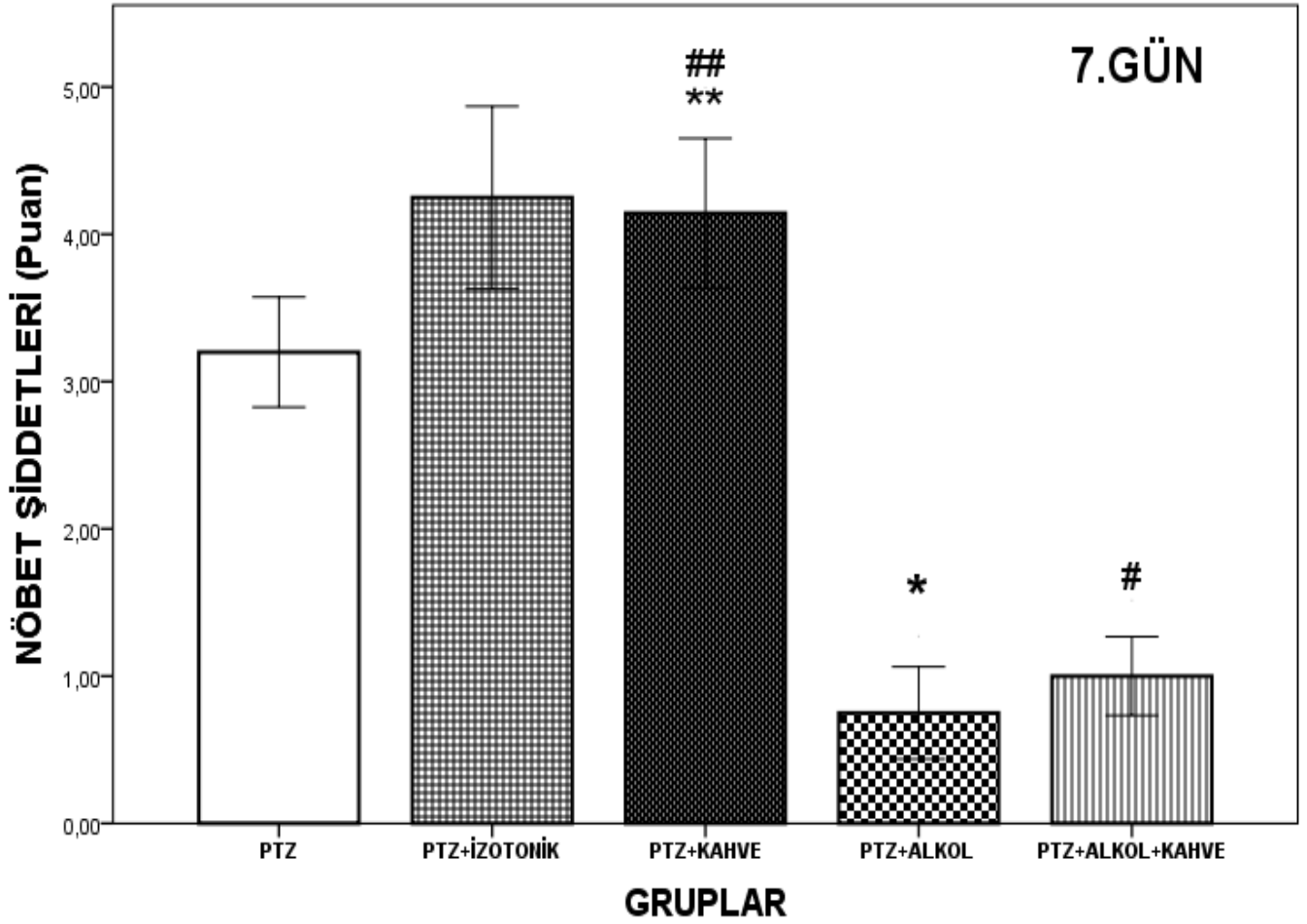
PTZ+Kahve grubu kontrol gruplarına göre nöbet şiddetini yükseltsede bu yükselme istatistikçe anlamlı bir düzeye erişmedi ($p=0.848$; $p=0.848$) (Şekil- 39).

PTZ grubundan üç denek, PTZ+Kahve grubundan ise bir denek birinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.10.2. Yedinci Gün

Kahvenin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kahve grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile birlikte oluşturulan PTZ+Alkol+Kahve grubunun 7. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil- 40'ta gösterilmiştir.

Şekil- 40: Kahvenin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile birlikte kullanımının 7. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (* $p < 0.05$ kontrol gruplarına göre anlamlı etki; # $p < 0.05$ Kontrol gruplarına göre anlamlı etki; ** $p < 0.05$ PTZ+Alkol grubuna göre anlamlı etki; ## $p < 0.05$ PTZ+Alkol+Kahve grubuna göre anlamlı etki, Tukey test). (PTZ, $n=5$; PTZ+İzotonik, $n=8$; PTZ+Alkol, $n=8$; PTZ+Kahve, $n=7$; PTZ+Alkol+Kahve, $n=8$).

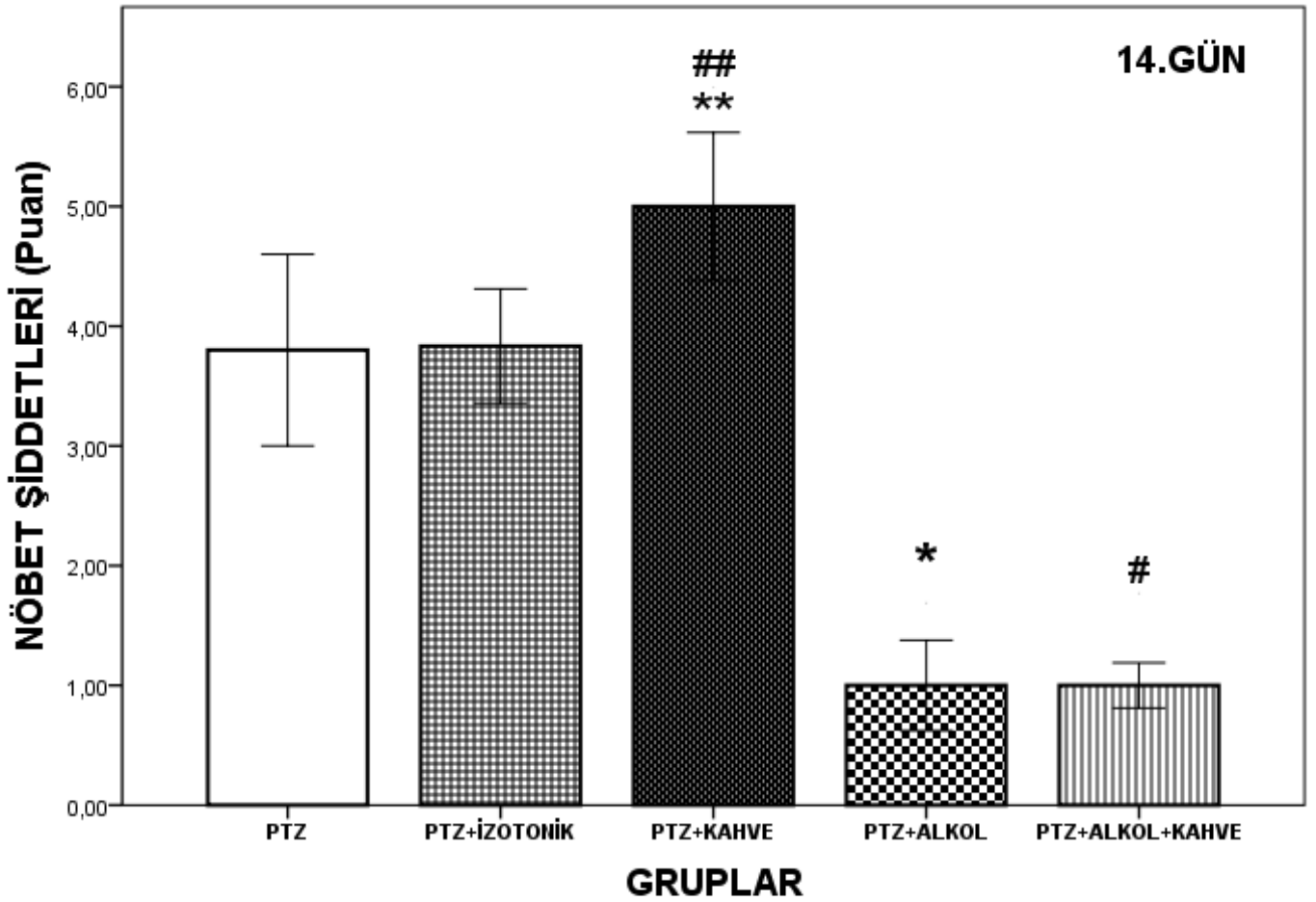


Yedinci günde PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Kahve grubu kontrol gruplarına göre, PTZ+Kahve grubu ise hem PTZ+Alkol hem de PTZ+Alkol+Kahve grubuna göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı [$F(4,31)= 15.288$ $p<0.001$ ANOVA test] (Şekil 40). Grupların yedinci günde ki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Kahve grubu nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre düşürdü (Sırasıyla $p=0.009$; $p<0.001$ ve $p=0.024$; $p<0.001$, Tukey test) (Şekil 40). PTZ+Kahve grubu ise hem PTZ+Alkol grubuna hem de PTZ+Alkol+Kahve grubuna göre nöbet şiddetini yükseltti (Sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$, Tukey test) (Şekil-40). PTZ+İzotonik grubundan iki denek yedinci günün sonunda nöbetten çıkamayarak ex oldu.

4.10.3. Ondördüncü Gün

Kahvenin 3.43 mg/kg dozu ile oluşturulan PTZ+Kahve grubuyla, 3.4 g/kg dozundaki alkol ile birlikte oluşturulan PTZ+Alkol+Kahve grubunun 14. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri Şekil 41’de gösterilmiştir.

Şekil- 41: Kahvenin (3.43 mg/kg) dozunun tek başına kullanımı ve (3.4 g/kg) alkol ile birlikte kullanımının 14. günde nöbet şiddeti üzerine etkileri (*p< 0.05 kontrol gruplarına göre anlamlı etki; # p< 0.05 Kontrol gruplarına göre anlamlı etki; ** p< 0.05 PTZ+Alkol grubuna göre anlamlı etki; ## p< 0.05 PTZ+Alkol+Kahve grubuna göre anlamlı etki, Tukey test). (PTZ, n=5; PTZ+İzotonik, n=6; PTZ+Alkol, n=8; PTZ+Kahve, n=7; PTZ+Alkol+Kahve, n=8).



Ondördüncü günde PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Kahve grubu kontrol gruplarına göre, PTZ+Kahve grubu ise hem PTZ+Alkol hem de PTZ+Alkol+Kahve grubuna göre nöbet şiddeti üzerine istatistikçe anlamlı bir etki yaptı [$F(4,29)= 15.408$ $p<0.001$ ANOVA test] (Şekil 41). Grupların yedinci günde ki nöbet şiddeti verilerine post-hoc analizi uygulandığında PTZ+Alkol grubu ve PTZ+Alkol+Kahve grubu nöbet şiddetini kontrol gruplarına göre düşürdü (Sırasıyla $p=0.004$; $p=0.002$ ve $p=0.004$; $p=0.002$, Tukey test) (Şekil- 41).

PTZ+Kahve grubu ise hem PTZ+Alkol grubuna hem de PTZ+Alkol+Kahve grubuna göre nöbet şiddetini yükseltti (Sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$, Tukey test) (Şekil- 41). Ondördüncü günün sonunda PTZ+Kahve grubundan iki denek daha nöbetten çıkamayarak ex oldu.

5. TARTIŞMA

5.1. Enerji ieeği, Kafein ve Kahvenin 1.- 7. ve 14. Günlerde Nöbete Giriş Süresi ile Nöbet Şiddeti zerine Etkileri

Kafein adenozin reseptörleri antagonistidir (Marczinski, 2014). 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 ve ark. 1993; Jhansson ve ark. 1996). Hayvanlarda yüksek dozlarda akut kafein proconvulsan, genetik olarak duyarlı odiyojenik nöbetlere neden olmaktadır (De Sarro ve ark. 1997) ve duyarlı sıçanların (Chu 1981), Pentilentetrazol (PTZ)'de nöbet eşiklerini ve maksimal elektroşok modellerini azaltmaktadır (Bankstahl ve ark. 2012; Cutrufo ve ark. 1992; Gasior ve ark. 1996a,b; Lscher, 2009). Enerji içeceklerinin ise ana aktif bileşeninin kafein olduğu bilinmektedir. Biz alışmamızda Ferreira ve arkadaşlarının 3 kutu (250 ml/kg) Red Bull marka enerji ieği tüketmesine eşdeğer olarak hesapladıkları 10.71 ml/kg dozu kullandık (Ferreira ve ark 2013). Bu doz içeriğinde Tablo -2'de de belirttiğimiz 3.43 mg/kg kafein bulundurmaktadır. Enerji ieği deneklere oral gavaj yolu ile verip kana tamamen karışması için yaklaşık bir saat bekledikten sonra PTZ'nin 60 mg/kg dozunu ip olarak uygulayarak nöbet aktivitesini ilk gün gözlemledik. Enerji ieği tek başına akut kullanımda nöbete giriş süresi üzerine anlamlı bir etki yapmıştır ve nöbet eşiğini anlamlı lde dşrmştir (Şekil 12). Nöbet Şiddetini ise anlamlı lde arttırmıştır.(Şekil 15). Amacımız Enerji ieği'nin tek başına ve alkol ile kombine kullanımında nöbete giriş süresi ve nöbet Şiddeti zerine nasıl bir etkisinin olduğu, eğer varsa bu etkinin ana aktif bileşeni olan kafeinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlamaktı. Bunun için kafein 3.43 mg/kg ip olarak kahve 3.43 mg/kg oral gavaj yolu ile deneklere uygulanarak yine yaklaşık bir saat kana karışması için bekledik. PTZ 'nin 60 mg/kg dozu ip olarak uygulanıp nöbet aktiviteleri gözlemlendiğinde nöbet eşiğini anlamlı lde dşrmştir (Şekil 12). Nöbet Şiddetini ise anlamlı olmasa da arttırdığı grlmştir (Şekil 15). Bulduğumuz bu sonuçlar Enerji ieği'nin nöbet aktivitesi üzerine yapmış olduğu bu anlamlı etkinin ana aktif bileşeni olan kafeinden kaynaklandığını göstermektedir.

Ancak Şekil 12 ve Şekil 15 'e bakıldığında Enerji içeceği nöbete giriş süresi ile nöbet şiddeti üzerine kafein ve kahveden daha etkili olmuştur. Bunun nedeni Enerji içeceği'nin kutusunda belirttiği kafein miktarından daha fazla kafein bulundurması olabilir. Zaten enerji içeceklerinin içerisine konulan Guarana tohumları % 2 ila % 8 arasında değişen seviyeleri ile dünyanın en fazla kafein içeren bitkisidir. Guarana da uyarıcılar theobromine ve teofilin bulunmaktadır (Miranda ve ark,2009). 1 gram guarana 40 mg kafein içermektedir. Bu maddelerin ürün etiketlerinde yazılma zorunluluğu bulunmadığı için bilinmemekte fakat kafein miktarındaki artışa sebep olmaktadır (Heneman ve ark. 2007; Babu ve ark. 2008). Literatürdeki enerji içeceklerinin içerisine sık konulan giseng ve guarana gibi uyarıcılarla ilgi bu bilgiler ise bizim düşüncemizi desteklemektedir.

Ayrıca Enerji içeceği 3.43 mg/kg. dozunda 14 gün boyunca günlük olarak oral gavaj yolu ile deneklere verdik. Nöbete giriş süresi ve nöbet şiddeti üzerine kronik etkisine baktık. Yedinci günün sonunda 60 mg/kg dozunda PTZ 'yi ip olarak enjekte ettikten sonra nöbet aktivitelerini gözlemlediğimizde Enerji içeceği nöbete giriş süresi ve nöbet şiddeti üzerine akut etkiden daha ağır bir etki yapmıştır. Nöbete eşliğini anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür (Şekil 13).Nöbet şiddetini ise anlamlı olarak daha fazla arttırmıştır (Şekil 16). Ayrıca Enerji içeceği yedi gün boyunca kronik olarak verdiğimizde deneklerde akut kullanımdan farklı olarak art arda giderek ağırlaşan nöbetler görülmüştür. Redbul'un kronik kullanımdaki bu etkisi oldukça ciddi ve endişe vericidir. Kronik kullanımda ki bu etkinin sebebi Enerji içeceği'nin ana aktif bileşeni olan kafeinin dopaminerjik ve adenozerjik nörotransmisyon üzerine yaptığı etki olabilir. Durlach yaptığı çalışmada alfa, beta adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi nöbet eşliğini düşürdüğünü söylemiştir (Durlach 1987).Bu çalışmanın verisi bizim düşüncemizi desteklemektedir. Enerji içeceği sıçanlara on dördüncü günün sonuna kadar kronik olarak vermeye devam ettik. On dördü günün sonunda yine 60 mg/kg PTZ ip olarak enjekte edildikten sonra nöbet aktiviteleri gözlemlendi. Nöbet eşliğini yine anlamlı olarak düşürdü fakat giriş süresini yedinci günden daha aşağıya çekmedi (Şekil 14).Nöbet şiddetini ise yine anlamlı olarak arttırsa da bu artış yedinci günden daha fazla olmadı (Şekil 17). On dördüncü günde ki bu etkinin sebebi yedinci günden sonra deneklerin kafeine toleransı gelişmiş olabilir. Enerji içeceği kronik olarak verdiğimiz deneklerde aşırı derecede agresiflik, anksiyete, hızlı kalp atışı, hiperaktivite ve ağırlıklarında artış gözlemlendi. Kafeinin diürez, huzursuzluk, hiperaktivite, irritabilite ile giden ve sıklıkla karşılaşılan nörotoksik etkileri söz konusudur (Goldsteina ve Kaizer 1969; Greden 1978; Greden 1974).Literatürdeki

kafeinin yan etkileri ile ilgili yapılan bu çalışmalar bizim çalışmamızda Enerji ieeği kronik olarak alan sıçanlarda gözlemediğimiz belirtilerle birebir uyuşmaktadır. Özellikle deneklerde madde enjeksiyonları esnasında sıkça görülen saldırganlık oldukça endişe vericidir. Çünkü reklamlarda ısrarla dile getirilen enerji ieeği alımı sonrasında, kişinin kendisini daha enerjik hissettiği ifadesi özellikle tekrarlatılarak, hedonistik (haz merkezli) duygulanım hedef alınmakta, böylelikle alınan enerji ieeği miktarının daha da artırılması hedeflenmektedir(O'Brien ve ark. 2008).Bu şekilde haz merkezli duygular hedef alınarak yapılan reklamlarla riskli davranışlara meyilli ergenler başta olmak üzere enerji içeceklerini kullanan her yaş grubunun daha fazla enerji mantığıyla alacakları fazla kafein saldırganlığı arttıracaktır. Üniversiteler, kolejler ve statlar başta olmak üzere insan popülasyonunun yoğun olarak bulunduğu ortamlarda enerji içeceklerinin rahatça kullanılması saldırgan davranışların yaşanmasına ve büyük çapta olumsuz olayların meydana gelmesine sebep olabilir. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar ve deneklerde gördüğümüz belirtiler tüm bunların sebebi olarak Enerji ieeğinin ana aktif bileşeni olan kafeini işaret etmektedir. Örneğin adenozin antagonisti olan kafein D2 reseptör aktivasyonu ile lokomotor aktiviteyi arttırmaktadır (Fuxe ve ark. 1993). Ayrıca Kayır ve Uzbayın yapmış oldukları çalışmada 0.5 ve 16 mg/kg arasındaki dozlarda kafeinin lokomotor aktivite üzerine uyarıcı bir etkisi olduğu çıkmıştır (Kayır ve Uzbay 2004).Biz alışmamızda lokomotor aktivite testi uygulamasak ta deneklerde gördüğümüz yüksek hiperaktivite belirtileri Kayır ve Uzbayın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda Enerji ieeği kronik olarak alan deneklerden biri pentilentetrazol enjeksiyonu yapılmamasına rağmen kendiliğinden nöbet geçirmiş ve ex olmuştur. Bu verimiz oldukça önemlidir. Çünkü yaptığımız literatür taramasında daha önce epileptik rahatsızlığı olmadığı bilinen ve enerji ieeği alımı sonrasında epileptik nöbet geçiren 4 kişilik bir olgu sunumu bulunmaktadır. Olguların ortak özelliği, yoğun enerji ieeği alımı sonrasında generalize epileptik nöbet geçirmiş ve kranial magnetik rezonans görüntüleri ile interiktal EEG leri normal olarak değerlendirilmiştir. Bu kişilerde enerji ieeği alımının yasaklanması sonrasında ise epileptik nöbet gözlenmemiştir (Iyadurai ve Chung 2007).Literatürde bulduğumuz bu olgu sunumları bizim sonuçlarımızla birebir uyuşmaktadır. Ayrıca Enerji ieeği verdiğimiz deneklerde Enerji ieeği alımından yaklaşık olarak beş dakika sonra yalanma ve taranma gibi steriotipik hareketler gözlemlenmiştir. Aynı steriotipik hareketler nöbet başlamadan önce ve nöbetlerin bitiminden yaklaşık yarım saat sonra gözlemlenmiştir.

5.2. Enerji ieeği, Kafein ve Kahvenin Alkol ile Kombinasyonunun 1.- 7. ve 14.Günler de Nöbete Giriş Süresi İle Nöbet Şiddeti Üzerine Etkisi

Literatürde votka ve enerji ieeği karışımının içilmesi sonrasında epileptik nöbet ve serebral iskemiye neden olan bir vaka mevcuttur (Dikici ve ark. 2012).Biz bu vakadan yola çıkarak 3.43 mg/kg Enerji ieeği’ni 3.4 g/kg alkol ile kombine ettik. Alkolün 3.4 g/kg dozu aşırı içenler tarafından tüketilen alkollü içeceklerin en aygın türü (likör, viski, votka) ile eşdeğer olarak şanlar için hesaplanmıştır (Kuzmin ve ark 2012). Gündelik hayattaki tüketimiyle aynı olması için deneklere Enerji ieeği ile alkolü karıştırıp oral gavaj yolu ile verdik. Enerji ieeği ve alkolün kombine kullanımın akut olarak etkisine bakmak için deneklere kombini verdikten sonra yine yaklaşık olarak bir saat bekledik ve 60 mg/kg PTZ’ yi ip olarak enjekte edip nöbet aktivitelerini skorladık. Birinci günde Enerji ieeği +Alkol kombini giriş süresi üzerine anlamlı bir etki yapmazken Kafein +Alkol ve Kahve +Alkol kombini nöbet eşiğini anlamlı ölçüde düşürdü (Şekil 18).Bunun sebebinin alkolün yatıştırıcı etkisinin Enerji ieeği’nin uyarıcı etkisini baskılamış olması değildir. Çünkü 3.43 mg/kg kafeini ip olarak ve 3.4 g/kg alkolü ise oral gavaj yolu ile verdiğimiz kafein +alkol grubu nöbet eşiğini anlamlı ölçüde düşürmüştür. Ayrıca 3.4 mg/kg kahveyi oral gavaj yolu ile 3.4 g/kg alkolüde oral gavaj yolu ile verdiğimiz kahve +alkol grubuda nöbet eşiğini anlamlı ölçüde düşürmüştür. Enerji ieeği’nin içinde belirtilen miktardan daha fazla kafein olabileceğini söylemiştik. Akut kullanımda Enerji ieeği +alkol kombini tek başına Enerji ieeği’nin tersine nöbet şiddetini ise anlamlı ölçüde düşürmüştür (Şekil 20). Bu veriler bize akut kullanımda Enerji ieeği’nin içindeki kafeinle birlikte bulunan diğer maddelerin alkol ile temas ettiğinde Enerji ieeği’nin uyarıcı etkisini hafifletmiş olabileceğini işaret etmektedir. Belkide kafein belirli dozlardan sonra alkol ile karıştığında uyarıcı etkisini kaybediyor olabilir. Nitekim enerji içeceklerinin içerisinde bulunan maddelerin tek başlarına ve kafeinle birlikte aşırı kullanımından kaynaklanan akut ve uzun süreli etkileri tam olarak bilinmemektedir (Reissig ve ark. 2009). Ayrıca Enerji ieeği +alkol karışımını verdiğimiz deneklerde yalnız alkol verdiğimiz deneklere oranla daha sedatif etki gözlemlenmiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda kafeinin ve enerji içeceklerinin etanol ile indüklenen sedasyonu azalttığı bildirilmiştir (Ferreira ve ark. 2006; Smith 2013; Ferreira ve ark. 2004).Alkolle karışık enerji ieeği içme sırasında tüketiciler daha az sarhoş hissettiklerini söylemiştir (Marczinski 2014).Literatürdeki enerji ieeği ile alkolü karıştırıp içme ile ilgili bu veriler bizim çalışmamızın gözlemleri ile uyuşmamaktadır. Ancak bizim deneklerde

gördüğümüz bu yüksek sedatif etki belirtileri doz sınırını aşmış olduğumuzdan olabilir. Kesin bir kanıya varılabilmesi için farklı doz çalışmalarının da yapılması gerekmektedir.

Kronik olarak Enerji içeceği+alkol kombini kullanımının nöbet aktiviteleri üzerine etkisine baktığımızda yedinci günde nöbet eşiğini anlamlı ölçüde düşürmüş (Şekil 19), on dördüncü günde ise anlamlı olmasa da yine nöbet eşiğini düşürmüştür (Şekil 20).Enerji içeceği ile alkol karışımının kronik kullanımda akut kullanıma zıt etki yapması düşündürücüdür. Bu noktaya daha sağlıklı bilgiler getirilebilmesi için kafeinin ve alkolün birlikte kullanımı ile ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yedinci günde ve on dördüncü günde Enerji içeceği+Alkol kombini ilk günkü etkiden daha fazla nöbet şiddetini düşürmüştür. Ancak burada akut kullanımın tersine Kafein +Alkol ile k-Kahve +Alkol grupları da nöbet şiddetini anlamlı ölçüde düşürmüştür (Şekil 22-23).Bu sonuçlar bize kafeinin belirli dozlardan sonra alkol ile etkileşiminde uyarıcı etkisini kaybedebileceğine işaret etmektedir. On dördüncü güne gelindiğinde tüm gruplarda ki deneklerde madde enjeksiyonlarından sonra aşır sarhoşluk belirtileri gözlemlenmiştir. Ferreira ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kafeinli enerji içeceklerinin etanolün lokomotor-depresif etkilerini zayıflatabilir olduğunu göstermişlerdir. Öyle ki 10.71 ml / kg Red Bull anlamlı olarak İsviçreli farelerde 2.5 g / kg etanolün sedatif etkilerini azaltmıştır (Ferreira ve ark.2004). Biz çalışmamızda Ferreira ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandıkları Enerji içeceği dozunun aynısını kullandık fakat kullandığımız alkolün dozu 1 g/kg daha fazladır. Çalışmamızda deneklerimize lokomotor testi uygulamamış olsak ta gözlemlediğimiz sedatif belirtileri Ferreira ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyuşmamaktadır. Ayrıca yüksek miktarda alkol kullanmak, enerji içeceği ve alkol karışımı kullanmakla oluşan etkiden hafif olduğu düşünülüyor. Kafeinle birlikte alkol tüketildiği zaman genç tüketicilerde alkole bağlı olumsuz sonuçların riskleri azalmıyor. ABD ve Kanada da bazı deliller Alkole kafein ekleyerek aslında bu risklerin arttırıldığını göstermektedir (Franklin ve ark.2013).

Son zamanlarda, alkol ile enerji içecekleri tüketimi alkolün toksik etkilerini iyileştirmede bir yolu olarak görülmektedir (Ugwuja 2014).Bizim çalışmamızda deneklerde gördüğümüz bu aşırı sarhoşluk ise literatürdeki enerji içeceklerini alkol ile birlikte kullanımının sebepleriyle uyuşmamaktadır.

Bu oldukça endişe vericidir. Çünkü Enerji içeceği'nin alkol ile birlikte kullanımı daha az sedatif etki yapmıyor aksine daha çok sedatif etki vererek alkole bağlı olumsuz etkileri

arttırıyor. Ve en önemlisi enerji içeceklerini alkol ile karıştırıp kullanma alkol bağımlılığını arttırabilir.

Bununla birlikte tek başına alkol ile aynı dozda AmED (Alkol ve enerji içeceği karışımı) tüketimi karşılaştırıldığında AmED kullanımında içme zevki daha uzun süre devam etmektedir. Enerji içecekleri ile kombine edildiğinde alkol içme deneyimi daha ödüllendirici ve zevkli ise, tüketicinin daha fazla alkol alması muhtemeldir (Marczinski 2014) .Literatürdeki alkol ile karışık enerji içeceği kullanımı ile ilgili bu bilgiler bizim bu karışımı kullananlarda alkole bağımlılık daha çok artabilir şeklindeki düşüncemizi desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yaptığımız çalışmadan çıkan verilere göre öncelikle 3.43 mg/kg Enerji içeceği marka enerji içeceği tek başına epilepsi nöbet eşiğini düşürmekte ve nöbet şiddetini ise oldukça fazla arttırmaktadır. Çalışmamızın verileri nöbetlerde ki bu etkinin Enerji içeceği'nin ana aktif bileşeni olan kafeinden kaynaklandığına işaret etmektedir.

İkinci olarak 3.43 mg/kg Enerji içeceği'un 3.4 g/kg alkol ile kombini akut kullanımda nöbet eşiği üzerine anlamlı bir etki yapmazken kronik kullanımda nöbet eşiğini anlamlı ölçüde düşürmüştür. nöbet şiddetini ise hem akut hem de kronik kullanımda anlamlı ölçüde düşürmüştür. Alkol ve enerji içecekleri kombinasyonunun epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisi ile ilgili çalışmamızdan çıkan bu sonuçlar insanların enerji içeceklerini neden alkol ile karıştırıp içtiklerini göstermektedir. Çünkü tek başına kullanımının tersine alkol ile kullanıldığında sakinleştirici bir etkisi olduğu görülmektedir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar doğrultusunda ;

1. Özellikle epilepsi teşhisi konulmuş olanlar ve epilepsiye yatkınlığı olanlar kesinlikle enerji içeceklerini tek başına kullanmamaları gerekmektedir.
2. Daha önce herhangi bir nöbet öyküsü bulunmayan ya da epilepsi hastası olmayanlar enerji içeceklerini tek başına kullanırken oldukça dikkatli olmaları gerekmektedir.
3. Enerji içeceklerinin satış yerlerine ve kullanım yaşına yasal düzenlemeler getirilmelidir.

4. Üniversite kampüsleri, okullar, kolejler, statlar ve konser alanları gibi kalabalık ortamlarda enerji içeceklerinin tüketilmesi ve içeriye sokulması ile ilgili düzenlemeler yapılmalıdır.
5. Alkol ile birlikte kullanılmaması ürün kutularının üstünde yazıyor olsa bile ,bu uyarıların daha çok farkedilmesi için sigara paketlerinde ki gibi dikkat çekicek biçimde ürün kutuları yeniden tasarlanmalıdır.
6. Enerji içeceği şirketlerinin özellikle alkolü aşırı içme eğilimi olan genç nüfusu hedef alınarak oluşturdukları pazarlama stratejilerine devletlerin yeni düzenlemeler getirmesi gerekmektedir.
7. Alkollü mekânların sayısındaki artışla beraber enerji içeceklerinin tek başına ve alkol ile kullanımında artmaktadır. Bu tür alkolün çok tüketildiği mekânlar da enerji içeceklerinin satılması ile ilgili yine devletler tarafından yasal düzenlemeler getirilmelidir.
8. Özellikle lisanslı ve milli sporcuların müsabaklardan sonra kaybettikleri enerjiyi doldurmak için oldukça fazla miktarda enerji içecekleri tüketmektedir. Bu sporcular enerji içecekleri tüketimi açısından bilgilendirilmelidirler.
9. Hekimler enerji içeceklerinin tek başına ve alkol ile kombine kullanımdan kaynaklabilecek yan etkiler hakkında bilgilendirilmelidirler.

EK 3. ETİK KURUL KARARI

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Ü.Ü- HADYEK)

Sayı: 2015-10

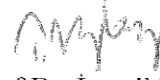
Konu: Ü.Ü-HADYEK

6. kurul toplantısı

20.10.2015

Sayın Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

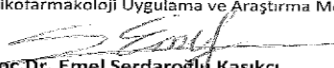
“Alkol ve Enerji İçecekleri Kombinasyonunun Sıçanlarda Epilepsi Nöbet Eşiği Üzerine Etkisi” isimli projeniz Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

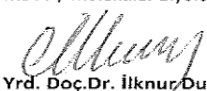

Prof.Dr. İsmail Tayfun Uzbay
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı


Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY (Katılmadı)
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik /
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanı

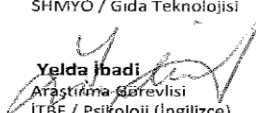

Prof. Dr. Muhsin KÖNÜK
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngilizce)
/ Rektör Yrd.-Fen Bilimleri Enstitüsü Md., Sos.Bil. Ens. Md V

Burcu ÇEVRELİ (Katılmadı)
Veteriner Hekim
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi


Yrd. Doç. Dr. Emel Serdaroglu Kaşıkçı
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik


Yrd. Doç. Dr. İlknur Dursun
Öğretim Üyesi
SBF / Hemşirelik


Fadime Canbolat
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi


Yelda İbadi
Araştırma Görevlisi
ITBF / Psikoloji (İngilizce)

Mustafa Alper (Katılmadı)
Sivil Toplum Örgütü Üyesi


Akif Güztohumcu
Sivil Üye

7. KAYNAKLAR

Arria AM, Caldeira KM, Kasperski SJ, Vincent KB, Griffiths RR, et al. 2011. "Energy drink consumption and increased risk for alcohol dependence", *Alcohol Clin Exp Res*, 35:365–375.

Arria AM, O'Brien MC. 2011. "The "high" risk of energy drinks", *JAMA*,305(6):600-1.

Artieda J, Alegre M, Valencia M, et al.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 pentylenetetrazol-induced convulsion and cyclophilin mRNA levels in rat brain", *Neurochem Res* ,20: 101-105.

Atila, S., & Cakır, B. 2011." Energy-drink consumption in college students and associated factors", *Nutrition*, 27(3), 316–322.

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.

Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol*. 2008;28(7):923-931.

Babu, K.M., Church, R., Lewander, W. 2008." Energy Drinks: The new eye-opener for adolescents", *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 9, 35.

Balla T. Regulation of Ca²⁺ entry by inositol lipids in mammalian cells by multiple mechanisms. *Cell Calcium*. 2009;45(6):527-534.

Ballard SL, Wellborn-Kim JJ, Clauson KA. Effects of commercial energy drink consumption on athletic performance and body composition. *Phys Sportsmed*. 2010;38(1):107-117.

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.

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.

Calışır, N., Bora, I., Irgil, E., Boz, M.2006." Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey", *Epilepsia* , 47: 1691-9.

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.

Clauson KA, Shields KM, McQueen CE, Persad N. Safety issues associated with commercially available energy drinks. *J Am Pharm Assoc*. (2003). 2008;48(3):e55-e63.

Ciger 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.

Cutrufo, C., Bortot, L., Giachetti, A., Manzini, S.1992. "Different effects of various xanthines on pentylenetetrazole induced seizures in rats: an EEG and behavioural study", *Eur. J. Pharmacol*, 222, 1—6.

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.

Da Costa Miranda V, Trufelli DC, Santos J, et al. Effectiveness of guarana (*Paullinia cupana*) for postradiation fatigue and depression: results of a pilot double-blind randomized study. *J Altern Complement Med.* 2009; 15(4):431-433.

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.

Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact.* 2006;163(1-2):94-112

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.

Droste, N., Tonner, L., Zinkiewicz, L., Pennay, A., Lubman, D.I., Miller, P.2014.'' Combined alcohol and energy drink use: Motivations as predictors of consumption patterns, risk of alcohol dependence and experience of injury and aggression'' ,*Alcohol Clin Exp Res.*, in press.

Durlach, J., Poenaru, S., Rouhani, S., Bara, M., Guiet-Bara ,A.1987.Sayfa 48. The control of central neuro Hyperexcitability in Magnesium Deficiency ,*Nutrients and Brain Function.*, Central neuro Excitaility and magnesium Deficiency.

El Yacoubi, M., Ledent, C., Parmentier, M., Costentin, J., Vaugeois, J.M.2003.'' Caffeine reduces hypnotic effects of alcohol through adenosine A2A receptor blockade'' , *Neuropharmacology*, 45:977–985.

Ferreira, S.E., Hartmann Quadros, I.M., Trindade, A.A., Takahashi ,S., Koyama, R.G., et al.2004.'' Can energy drinks reduce the depressor effect of ethanol? An experimental study in mice'' , *Physiol Behav.*, 82:841–847.

Ferreira ,S.E., de Mello, M.T., Pompéia ,S., de Souza-Formigoni, M.L.2006.'' Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication'' *Alcohol Clin Exp Res*, 30:598–605.

Ferreira, S. E. , Abrahao ,K. P., Souza-Formigon,i M. L. O.2013.'' Expression of behavioral sensitization to ethanol is increased by energy drink administration'' , *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* ,110: 245–248.

Fillmore, M.T., Roach, E.L., Rice ,J.T.2002.'' Does caffeine counteract alcohol-induced impairment? The ironic effects of expectancy'' , *J Stud Alcohol*, 63:745–754.

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.

Franklin, K. M., Hauser ,S. R., Bell, R. L., Engleman, E. A.2014. ''Caffeinated Alcoholic Beverages – An Emerging Trend in Alcohol Abuse'' *J Addict Res Ther*, 4: S4-012.

Fuxe ,K., Ferré, S., Snaprud, P., von Euler, G., Johansson, B., Fredholm, B.B.1993.'' Antagonistic A2A/D2 receptor interactions in the striatum as a basis for adenosine/dopamine interactions in the central nervous system'' *Drug Dev Res* , 28: 374-380.

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.

Gaull GE. Taurine in pediatric nutrition: review and update. *Pediatrics.* 1989;83(3):433-442

- 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.
- Gilbert, R.M.1984." Caffeine consumption", *Prog Clin Biol Res*, 158:185–213.
- Giles ,G.E., Mahoney, C.R., Brunyé, T.T., Gardony, A.L., Taylor, H.A., Kanarek, R.B. 2012." Differential cognitive effects of energy drink ingredients: Caffeine, taurine and glucose, *Pharmacology*", *Biochemistry and Behavior*, 102: 569-577.
- Goldsteina, 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, M.B., Çınar, R.K. 2014." Enerji İçeceği Tüketimi Sonrası Gelişen Bir Akut Psikoz Olgusu", *Nöropsikiyatri Arşivi*, 51: 79-81.
- Grecksch ,G., Becker, A., Rauca C.1997." Effect of age on pentylenetetrazol-kindling and kindling-induced impairments of learning performance", *Pharmacol Biochem Behav.* ,56(4):595-601.
- 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.
- Greden ,J.F.1978. "Anxiety and Depression Associated with Caffeinism " ,*Among Psychiatric In patients A m .j . Psychiatry* 1 3 5 :9 6 3 .
- Heneman, K., Zidenberg-Cherr, S. 2007."Some facts about energy drinks", *Nutrition and health info-sheet*. University of California Davis, CA 956:6.
- Iyadurai, S.J., Chung, S.S.2007." New-onset seizures in adults: possible association with consumption of popular energy drinks", *Epilepsy Behav*,10(3):504-8.
- James, J.E.1991.Sayfa 442." Caffeine and Health",İngiltere, Academic Press Limited.
- 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, C.K." Caffeine-Stoked energy drinks worry docs".*The Washington Post*.
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/10/29/AR2006102900290.html>. Son Erişim Tarihi:28.02.2008.
- Johnston, LD.; O'Malley, PM.; Bachman, JG.; Schulenberg, JE. *Secondary School Students*. Vol. 1. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2013. *Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Use, 1975-2012*. Available at http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-vol1_2012.pdf.
- Kaboutari, J., Zendeudel, 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.
- Karputlu,İ.,Uzbay,T.1996." L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice", *Brain Research*, 753 (1997) 98 – 101.
- Kayir, H., Uzbay, I.T., 2004." Evidence for the role of nitric oxide in caffeine-induced locomotor activity in mice" ,*Psychopharmacology*, 172, 11–15.
- Kovacs, E.M.R., Stegen, J.C.H., Brouns, F. 1998." Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance",*Journal of Applied Physiology*, 85: 709-715.
- Kunin ,D., Gaskin, S., Rogan, F., Smith, B.R., Amit, Z.2000."Caffeine promotes ethanol drinking in rats. Examination using a limited-access free choice paradigm",*Alcohol*, 21:271–7.

- Kuzmin ,A., Liljequist, S., Meis, J., Chefer, V., Shippenberg, T., Bakalkin, G.2012.” Repeated moderate-dose ethanol bouts impair cognitive function in Wistar rats”, *Addict Biol.*,17(1):132-40.
- Lakshmi AV. Riboflavin metabolism–relevance to human nutrition. *Indian J Med Res.* 1998;108(1):182-190.
- Lipson, S.E., Montes, J.A., Devinsky, O., 2002. ‘Epilepsy in the alienist and neurologist, 1880—1920’, *Epilepsia*, 43, 912—919.
- Lourenço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp.* 2002;17(6):262-270.
- Lovinger, D.M. 2008.” Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol”, *Alcohol Res Health*, 31:196–214.
- Löscher, W. 2009.” Preclinical assessment of proconvulsant drug activity and its relevance for predicting adverse events in humans”, *Eur. J. Pharmacol.*, 610, 1—11.
- MacKillop, J., Howland, J., Rohsenow, D.J., Few ,L.R., Amlung, M.T., et al.2012.” Initial development of a measure of expectancies for combinations of alcohol and caffeine: the Caffeine + Alcohol Combined Effects Questionnaire (CACEQ)”, *Exp Clin Psychopharmacol.*, 20:466–472.
- Malinauskas, B.M., Aeby, V.G., Overton, R.F., Carpenter-Aeby, T., Barber-Heidal, K. 2007.” A survey of energy drink consumption patterns among college students. ‘, *Nutrition Journal*, 6: 1-7.
- Marangos, P.J., Martino, A.M., Paul, S.M., Skolnick, P., 1981.”The benzodiazepines and inosine antagonize caffeine-induced seizures”, *Psychopharmacology*, 72, 269—273.
- Marangoz.C.1997.”Deneysel epilepsi modelleri”,*O:M:Ü:Tip Dergisi*,14(3):147-186.
- Marczinski, C.A., Fillmore, M.T., Bardgett, M.E., Howard M.A.2011.” Effects of energy drinks mixed with alcohol on behavioral control: risks for college students consuming trendy cocktails”, *Alcohol Clin Exp Res.*, 35:1282–1292.
- Marczinski, C.A.2014.”Combined Alcohol and Energy Drink Use: Hedonistic Motives, Adenosine, and Alcohol Dependence”, *Alcohol Clin Exp Res*;38(7):1822-5.
- Marczinski, C.A., Fillmore, M.T.” Energy drinks mixed with alcohol: What are the risks?”, *Nutr Rev.* in press.
- 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.
- Mart ,S.M.2011.” Alcohol marketing in the 21st century: new methods, old problems”, *Subst Use Misuse.*, 46:889–892.
- Nicolaï SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Tejjink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD006888.
- O’Brien ,M.C., McCoy, T.P., Rhodes, S.D., Wagoner, A., Wolfson, M.2008.” Caffeinated cocktails: energy drink consumption, high-risk drinking, and alcohol-related consequences among college students”, *Acad Emerg Med.*, 15:453–460.
- Olive, M.F. 2002.”Interactions between taurine and ethanol in the central nervous system”, *Amino Acids*, 23: 345-57.
- 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,
- Packaged Facts. ‘Energy drinks in the US’. Rockville, MD: 2007.

- Park, S., Onufrak, S., Blanck, H. M., Sherry, B. 2013. "Characteristics associated with consumption of sports and energy drinks among US adults: National Health Interview Survey, 2010", *Journal of Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(1), 112–119.
- Peacock, A., Bruno, R., Martin, F.H. 2012. "The subjective physiological, psychological, and behavioral risk-taking consequences of alcohol and energy drink co-ingestion", *Alcohol Clin Exp Res*. 36:2008-2015.
- Pettit, M.L., DeBarr, K.A. 2011. "Perceived Stress, Energy Drink Consumption, and Academic Performance Among College Students", *Journal of American College Health*, 59: 335-341.
- Pitkänen, A., Schwartzkroin, P.A., Moshé, S.L. 2006. "Models of seizures and epilepsy", Elsevier Academic Press 2006:345-350.
- 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.
- Red Bull website. "HOW IT WORKS". <http://www.redbullusa.com/#page=ProductPage.Benefits>, Son erişim tarihi: 28.02.2008.
- Reissig, C.J., Strain, E.C., Griffiths, R.R. 2009. "Caffeinated energy drinks—A growing problem", *Drug and Alcohol Dependence*, 99: 1–10.
- 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.
- Sato S, Kurasaki M. The physiological role of taurine in tissues and organs, especially in the liver and kidney. *Foods Food Ingrid J Jpn*. 2003; 208(2):133-139.
- Sauve AA. NAD⁺ and vitamin B3: from metabolism to therapies. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(3):883-893.
- Seifert, S.M., Schaechter, J.L., Hershorin, E.R., Lipshultz, E.S. 2011. "Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults", *Pediatrics*, 127(3):511-28.
- Seino, M. 2006. "Classification criteria of epileptic seizures and syndromes", *Epilepsy Res*, 70(Suppl 1):27-33.
- Sigel, E., Bannard, R.A. 1984. "A Gama-Aminobutyric Acid / Benzodiazepine Receptor Complex from Bovine Cerebral Cortex", *J. Biol. Chem*. 259 : 7219 -7223.
- Smith, A.P. 2013. "Effects of caffeine and alcohol on mood and performance changes following consumption of lager" *Psychopharmacology (Berl)* 227:595–604.
- 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.
- Spierer, K. D., Blanding, N., Santella, A. 2014. "Energy drink consumption and associated health behaviours among university students in an urban setting", *Journal of Community Health*, 39, 132–138.
- Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, GonzalezGross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences—an overview. *Nutr Hosp*. 2007;22(1):7-24.
- T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü Enerji İçecekleri Tebliği (2006). Tebliğ no /47

- Thombs, D., Rossheim, M., Barnett, T.E., Weiler, R.M., Moorhouse, M.D., et al. 2011. "Is there a misplaced focus on AmED? Associations between caffeine mixers and bar patron intoxication", *Drug Alcohol Depend.*, 116:31–36.
- 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.
- Türk Gıda Kodeksi. "Enerji İçecekleri Tebliği, Tebliğ no: 2006/47". <http://mevzuat.basbakanlik.gov.tr/Metin.aspx?MevzuatKod=9.5.10679&MevzuatIliski=0&sourceXmlSe arch=enerji>, Erişim tarihi: 04.09.2014.
- 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.
- 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.
- Vellucci, S.V., Webster, R.A., 1984. "Antagonism of caffeine-induced seizures in mice by Ro15-1788", *European Journal of Pharmacology*, 97, 289—293.
- Vlajinac, H.D., Petrović, R.R., Marinković, J.M., Sipetić, S.B., Adanja, B.J. 1997. "Effect of caffeine intake during pregnancy on birth weight", *Am J Epidemiol.* 145(4):335-8.
- Weise, E. "Petition calls for FDA to regulate energy drinks". *USA Today*. http://www.usatoday.com/news/health/2008-10-21-energy-drinks_N.htm. Son Erişim Tarihi: 03.09. 2010.
- Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J.J. et al. 2002. "Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dentritic inhibition", *Eur J Neurosci.*, 15(9):1499-508.
- Williams SL, Strobel NA, Lexis LA, Coombes JS. Antioxidant requirements of endurance athletes: implications for health. *Nutr Rev.* 2006;64(3): 93-108.
- 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.
- Wójcik, O.P., Koenig, K.L., Zeleniuch-Jacquotte, A., Costa, M., Chen, Y. 2010. "The potential protective effects of taurine on coronary heart disease", *Atherosclerosis*, 208: 19–25.
- Wolk, B.J., Ganetsky, M., Babu, K.M. 2012. "Toxicity of energy drinks", *Curr Opin Pediatr.*, 24(2): 243-51.
- 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.
- Zhou W, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Clinical use and molecular mechanisms of action of extract of Ginkgo biloba leaves in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004;22(4):309-319.
- Zóltaszek R, Hanausek M, Kilian'ska ZM, Walaszek Z. The biological role of D-glucaric acid and its derivatives: potential use in medicine [in Polish]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2008; 62:451-462
- Zucconi, S., Volpato, C., Adinolfi, F., Gandini, E., Gentile, E., Loi, A., Fioriti, L. 2013. "Gathering consumption data on specific consumer groups of energy drinks", *supporting Publications 2013:EN-394*.
- Zupc-Kania, B.A., Spellman, E. 2009. "An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy", *Nutr Clin Pract*, 23:589-596.

