



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**MİA ŞİZOFRENİ MODELİNDE, BESLENME PATERNLERİNİN
ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYONU TEST YÖNTEMİ İLE
İNCELENMESİ VE EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

AYŞE ÖZÇETİN ŞENÖZ

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ERTUĞRUL KILIÇ

II. DANIŞMAN

Prof. Dr. İ. TAYFUN UZBAY

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım günden beri beni yönlendiren, her sıkıntımı dinleyip destek olan, akademik olarak ta kendisinden çok şey öğrendiğim danışman hocam sayın Prof. Dr. Ertuğrul Kılıç'a,

Hem yüksek lisans hem de doktora eğitimlerim boyunca bana yol gösteren, her sıkıntıma ortak olan, en büyük motivasyon kaynağım, eş danışman hocam sayın Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay'a,

Bilgi birikimleri ve deneyimleri ile tez çalışmalarımı başından sonuna kadar takip eden ve her aşamasında önerileriyle yönlendiren değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Ülkan Kılıç ve sayın Prof. Dr. Gürkan Öztürk'e,

NPFUAM'da yaptığım tez çalışmalarım süresince çıkan her sorunu çözmeme ve deneylerimde yardımcı olan sayın Vet. Hekim Burcu Çevreli'ye,

Eğitim hayatım boyunca karşıma çıkan, bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm hocalarıma,

Bu zor süreçte manevi destek olan Fadime Canbolat ve Fatma Turan başta olmak üzere bütün arkadaşlarıma,

Doğduğum günden beri elimi bırakmayan, beni emekleriyle bugüne getiren, yolumu aydınlatan, maddi, manevi hiçbir desteği esirgemeyen, beni sevgiyle büyüten, sahip olduğum her şeyi onlara borçlu olduğum ailem, canım annem ve canım babama,

Varlığıyla destek olan delibal kardeşime,

Hayatımda en az anne babam kadar yeri olan, ikinci annelerim, teyzelerime, canımın içi merhum ananem ve dedeme,

Bu süreçte bütün zorluklarla birlikte mücadele ettiğimiz, her başarıma benden daha çok sevinen, adeta benimle beraber doktora yapan sevgili eşim Koray Şenöz'e

Sonsuz sevgilerimi sunar, çok teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
RESİMLER LİSTESİ.....	xv
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Gebelikte Beslenme	5
4.1.1. D vitamini eksik beslenme	6
4.1.2. Hiperkalorik beslenme	8
4.1.3. Hipokalorik beslenme.....	9
4.2. Şizofreni	10
4.3. Şizofreni Hayvan Modeli Olarak Akustik İrkilme Refleksinin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonu.....	15
4.4. Epilepsi.....	19
4.4.1.Pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenmiş epilepsi modeli.....	22
4.5. Şizofreni ve Epilepsi	22
4.6. Maternal İmmün Aktivasyon	23
4.6.1. Maternal immün aktivasyon ve şizofreni	24
4.6.2. Maternal immün aktivasyon ve epilepsi.....	26

5. MATERYAL VE METOT.....	27
5.1. Deney Hayvanları ve Etik Koşullar	27
5.2. Laboratuvar	27
5.3. Deneysel Tasarım.....	27
5.4. Beslenme	28
5.4.1. D vitamini eksik beslenme	28
5.4.2. Hiperkalorik beslenme	28
5.4.3. Hipokalorik beslenme.....	29
5.5. Östrus Siklusunun Gözlemlenmesi ve Embriyonik 1. Günün Belirlenmesi ...	30
5.6. Embriyonik 15. Günde Poly (I:C) ve Salin Enjeksiyonlarının Yapılması	31
5.7. Doğan Yavrularda ÖUAİ Test Ölçümlerinin Yapılması	31
5.8. Doğan Yavrularda PTZ İle İndüklenmiş Epilepsi Nöbet Şiddetlerinin Ve Nöbete Giriş Sürelerinin Ölçülmesi	34
5.9. Dişi Yavrularda PTZ İle İndüklenmiş Epilepsi Nöbet Şiddetlerinin Ve Nöbete Giriş Sürelerinin Ölçülmesi.....	36
5.9.1. Dişi sıçanlarda östrus siklusu	38
5.10. Plazma D Vitamini Düzeylerinin Ölçülmesi.....	41
5.11. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi.....	41
6. BULGULAR.....	42
6.1. Erkek Sıçanlarda ÖUAİ Sonuçları	42
6.2. Erkek Sıçanlarda Epilepsi Nöbeti Giriş Süreleri.....	43
6.3. Erkek Sıçanlarda Epilepsi Nöbet Şiddetleri.....	44
6.4. Dişi Sıçanlarda ÖUAİ Sonuçları	45
6.5. Dişi Sıçanlarda Epilepsi Nöbeti Giriş Süreleri	46
6.6. Dişi Sıçanlarda Epilepsi Nöbet Şiddetleri.....	47
6.7. Dişi ve Erkek Yavrular Arasında ÖUAİ Sonuçları.....	49

6.7.1. Normal beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	49
6.7.2. Normal beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	50
6.7.3. D vitamini eksik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	51
6.7.4. D vitamini eksik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	52
6.7.5. Hiperkalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	53
6.7.6. Hiperkalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	54
6.7.7. Hipokalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	55
6.7.8. Hipokalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	56
6.8. Dişi ve Erkek Yavrular Arasında Nöbete Giriş Süreleri Sonuçları.....	57
6.8.1. Normal beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.....	57
6.8.2. Normal beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.....	58
6.8.3. D vitamini eksik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.....	59
6.8.4. D vitamini eksik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.....	60
6.8.5. Hiperkalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.....	61
6.8.6. Hiperkalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.....	62

6.8.7. Hipokalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları	63
6.8.8. Hipokalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları	64
6.9. Dişi ve Erkek Yavrular Arasında Nöbet Şiddetleri Sonuçları	65
6.9.1. Normal beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları	65
6.9.2. Normal beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları	66
6.9.3. D vitamini eksik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları	67
6.9.4. D vitamini eksik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları	68
6.9.5. Hiperkalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları	69
6.9.6. Hiperkalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları	70
6.9.7. Hipokalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları	71
6.9.8. Hipokalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları	72
6.10. D Vitamini Eksik Diyele Beslenen ve Standart Diyetle Beslenen Annelerin D Vitamini Seviyeleri	73
6.11. Hiperkalorik Diyet ve Standart Diyet ile Beslenen Annelerin Yavrularının Ağırlıkları.....	73
7. TARTIŞMA.....	80
7.1. Dişi ve Erkek Sıçanlarda ÖUAİ Ölçümleri.....	80
7.2. Erkek Sıçanlarda Epilepsi Nöbeti Giriş Süreleri ve Nöbet Şiddetleri.....	83

7.3.	Dişi Sıçanlarda Epilepsi Nöbeti Giriş Süreleri ve Nöbet Şiddetleri	84
7.4.	Dişi ve Erkek Yavrular Arasında ÖUAİ Sonuçları.....	88
7.5.	Dişi ve Erkek Yavrular Arasında Nöbete Giriş Süreleri ve Nöbet Şiddetleri.	88
7.6.	Hiperkalorik Diyetle Beslenen Annelerin Yavrularında Gelişim Geriliği.....	89
8.	SONUÇ	92
9.	KAYNAKLAR	93
10.	ETİK KURUL ONAYI.....	108
11.	ÖZGEÇMİŞ.....	109



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ip	İntraperitoneal
ÖUAİ	Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon
MIA	Maternal İmmün Aktivasyon
PTZ	pentilentetrazol
DVD	D vitamini deficiansı
PPI	Pre Pulse İnhibisyon
miRNA	mikroRNA
MSS	merkezi sinir sistemi
VDR	vitamin D reseptörü
BDNF	beyin kökenli nörotrofik faktör
SN	substansiya nigra
GP	globus pallidus
T	talamus
VTA	ventral tegmental alan
S	striatum
H	hipokampus
GABA-A	gama aminobütirik asit-A
LPS	lipopolisakkarit
Poly (I:C)	poliribozinik-poliribosidilik asit
IL	interlökin
SSS	santral sinir sistemi
NO	nitrik oksit
BOS	beyin omurilik sıvısı
KA	kainik asit
NPFUAM	Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi
E1	embriyonik gün 1
VPA	valproik asit

P	proöstrus
Ö	östrus
M	metöstrus
D	diöstrus
NGF	sinir büyüme faktörü
GDNF	glial türevli nörotrofik faktör



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Miyoklonik nöbetler (Kaboutari ve ark.,2012).	37
Şekil 2: Tonik-klonil nöbetler (Kaboutari ve ark.,2012).	38
Şekil 3: Doğan erkek yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un ÖUAİ üzerine etkileri.	42
Şekil 4: Doğan erkek yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un epilepsi nöbetine giriş süreleri üzerine etkileri.	43
Şekil 5: Doğan erkek yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un epilepsi nöbet şiddeti üzerine etkileri.	44
Şekil 6: Doğan dişi yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un ÖUAİ üzerine etkileri.	45
Şekil 7: Doğan dişi yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un epilepsi nöbetine giriş süreleri üzerine etkileri (* p<0,05, ANOVA test; # p<0,05 ANOVA test).	46
Şekil 8: Doğan dişi yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un epilepsi nöbet şiddeti üzerine etkileri (* p<0,05, Student's T test; # p<0,05 Student's T test).....	47
Şekil 9: Normal Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.	49
Şekil 10: Normal Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları (* p< 0,044, Student's T testi).....	50
Şekil 11: D Vitamini Eksik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	51
Şekil 12: D Vitamini Eksik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.....	52
Şekil 13: Hiperkalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.	53
Şekil 14: Hiperkalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.	54

Şekil 15: Hipokalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları (* p<0,05, Student's T test).	55
Şekil 16: Hipokalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları (* p<0,05, Student's T test).	56
Şekil 17: Normal Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.	57
Şekil 18: Normal Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.	58
Şekil 19: D Vitamini Eksik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.	59
Şekil 20: D Vitamini Eksik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.	60
Şekil 21: Hiperkalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.	61
Şekil 22: Hiperkalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.	62
Şekil 23: Hipokalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.	63
Şekil 24: Hipokalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları (* p<0,05, Student's T test).	64
Şekil 25: Normal Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.	65
Şekil 26: Normal Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.	66
Şekil 27: D Vitamini Eksik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.	67
Şekil 28: D Vitamini Eksik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları (* p<0,05, Student's T testi).	68
Şekil 29: Hiperkalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.	69
Şekil 30: Hiperkalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.	70

Şekil 31: Hipokalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları (* p<0,05, Student's T testi).	71
Şekil 32: Hipokalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.	72
Şekil 33: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları (* p<0,05, Student's T testi).75	
Şekil 34: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.....	76
Şekil 35: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları (* p<0,05, Student's T testi).77	
Şekil 36: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları (* p<0,05, Student's T testi). ..	78
Şekil 37: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük görünüşleri.	79
Şekil 38: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük görünüşleri.....	79

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: D vitamini eksik diyetle beslenen ve standart diyetle beslenen annelerin D vitamini seviyeleri.....	73
Tablo 2: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.	73
Tablo 3: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.....	73
Tablo 4: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.	74
Tablo 5: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.....	74

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: ÖUAİ oluşumu.	15
Resim 2: Şizofrenide duyuşal kapılama sistemindeki bozukluğun bir modeli (Light ve Braff 2003).	16
Resim 3: Akustik irkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonunu (ÖUAİ) ölçüm cihazı (Uzbaş 2009a).	17
Resim 4: Beyinde şizofreni ile ilişkili dopaminerjik projeksiyonlar (Konradi ve Heckers 2001).	18
Resim 5: Arjininin metabolik yolakları (Reis ve Regunathan 2000).	25
Resim 6: Deneysel tasarımın şematik gösterimi.	28
Resim 7: Deneysel sürecin şematik gösterimi.	30
Resim 8: Vajinal smear’de spermatazoid görüntüsü.	31
Resim 9: Çalışmada kullanılan ÖUAİ test sistemi.	32
Resim 10: (A) ön ve arka ekstremitelemi, kulakları ve bıyıkları etkileyen jeneralize kasılmalar. (B) boyun, gövde ve ön ekstremitede tonik fleksiyon, arka ekstremitede kasılma. (C) B’ dekinden farklı olarak arka ekstremitelerdeparsiyel tonik ekstensiyon. (D) C’ dekinden farklı olarak arka ekstremitelerde tam ekstensiyon olur (Marangoz, 1997).	35
Resim 11: Metaöstrusunerken döneminde kümeler (*) meydana getirmiş kornifiye hücreler (K) arasında nötrofillerin (N) varlığı görölmektedir. Toluidin mavisi: X 200(Sapmaz Metin 2008).	39
Resim 12: Fazın ilerleyen dönemlerinde, nükleuslu epitel hücreleri (E) ve nötrofillerin (N) sayısının çoğaldığı görölmüştür. Ayrıca, çok sayıda sitoplazmik vakuol bulunduran nükleuslu epitel hücreleri de yoğun olarak bulunmaktadır. Toluidin mavisi: X 200 (Sapmaz Metin, 2008).	40
Resim 13: Metöstrus fazının ilerleyen dönemlerinde sayıca fazlalaşan vakuollü nükleuslu epitel hücreleri gözlenmektedir. E: Nükleuslu epitel hücresi, N: Nötrofil. Toluidin mavisi: X 400(Sapmaz Metin 2008).	40

1. ÖZET

MIA ŞİZOFRENİ MODELİNDE, BESLENME PATERNLERİNİN ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYONU TEST YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ VE EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Şizofreni ve epilepsi prevalansı giderek artan hastalıklardır ve birlikte görülme sıklığı oldukça yüksektir. Bu çalışmada epilepsi ve şizofreni arasındaki ilişki, ve gebelikte eksik, yetersiz ya da sağlıksız bazı beslenme modellerinin bu hastalıklar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ek olarak gebelikte D vitamini eksik, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin epilepsi ve şizofreni bakımında etkileri araştırılmıştır. Her üç beslenme grubu oluşturulmuş, D vitamini eksik ve hiperkalorik beslenmeye dişi sıçanlar çiftleşmeden yaklaşık 2 ay önce başlatılmış ve laktasyon boyunca devam ettirilmiş, hipokalorik beslenme ise çiftleşmeden 2 hafta önce başlatılmış ve gebeliğin 18. gününde kesilmiştir. Ayrıca gebelikte maruz kalınan enfeksiyonun etkileri, gebeliğin 15. Gününde 5 mg/kg (ip) Poly (I:C) enjeksiyonu ile maternal immün aktivasyon (MIA) oluşturularak incelenmiştir, Poly (I:C) verilmeyen gruplara aynı hacimde izotonik (%0,9 NaCl) (ip) enjekte edilmiştir. Şizofreni ile ilişkiyi gözlemlemek için Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAİ) test sistemi kullanılmıştır. Epilepsi ile ilişkiyi incelemek için ise bir GABA-A antagonisti olan pentilentetrazol (PTZ) 60 mg/kg (ip) kullanılarak epilepsi nöbeti indüklenmiştir. Nöbet şiddetleri ve nöbete giriş süreleri analiz edilmiştir. Dişi yavruların hepsi metöstrus evresindeyken ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre D vitamini eksik ve hiperkalorik beslenmenin hem dişi hem erken yavrular üzerinde epilepsi ve şizofreni bakımında bir etkisi olduğu söylenememektedir. Ayrıca MIA'unda erkek ve dişi yavrular üzerinde etkisi görülemediği. Hipokalorik beslenmenin ise sadece dişi yavrularda epilepsi nöbet şiddetlerini düşürdüğü (p= 0,002, Student's T test) ve nöbete giriş sürelerini uzattığı (p= 0,017, Student's T test) görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Beslenme, Epilepsi, ÖUAİ, MIA, Şizofreni.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF NUTRITIONAL PATTERNS IN THE MIA SCHIZOPHRENIA MODEL WITH PRE-EMERGENCY INDUCED INHIBITION TEST METHOD AND INVESTIGATION OF THE EFFECTS ON EPILEPSY

The prevalence of schizophrenia and epilepsy is increasing and the incidence of it is remarkable. In this thesis study, the relationship between epilepsy and schizophrenia, and the role of inadequate diets on pregnancy were investigated. Additionally, the effects of D vitamin deficiency (DVD), hypercaloric and hypocaloric nutrition during pregnancy in epilepsy and schizophrenia were investigated. All three feeding groups were formed, vitamin D deficient and hypercaloric feeding was started approximately 2 months before mating and continued during lactation, hypocaloric feeding was started 2 weeks before mating and was discontinued on the 18th day of pregnancy. In addition, the effects of infection exposed during pregnancy were examined by forming maternal immune activation (MIA) by injection of 5 mg/kg (ip) Poly (I: C) on the 15th day of pregnancy, and the same volume of isotonic (0.9% NaCl) was injected (ip) groups that not given Poly (I:C). Pre Pulse Inhibition (PPI) test system was used to observe the relationship with schizophrenia. Epilepsy seizure was induced by using pentylenetetrazole (PTZ) 60 mg/kg (ip) which is a GABA-A antagonist, to investigate the relationship with epilepsy. Seizure severity and seizure durations were analyzed. All of the female offspring were measured at the metoestrus stage. According to the results, DVD and hypercaloric nutrition may not be said to have an effect on epilepsy and schizophrenia on both female and male adult offsprings. In addition, no effect was seen on male and female offspring of MIA. Hypocaloric nutrition decreased epileptic seizure severity ($p = 0.002$, Student's T test) and prolonged seizure duration ($p = 0.017$, Student's T test) in female offspring only.

Key Words: Nutrition, Epilepsy, PPI, MIA, Schizophrenia.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Genler, enfeksiyon, yetersiz beslenme ve fetal beyin gelişimini etkileyen diğer faktörler, çocuğun duygusal gelişimi ve şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm dahil olmak üzere daha sonraki akıl hastalıkları için önemli bir risk bileşenidir (45). Şizofreni en şiddetli psikotik bozukluktur ve epilepsi ile eş zamanlı görülme sıklığı oldukça yüksektir. Epilepsi ve şizofrenide beyinde benzer nörokimyasal hasarlar görülebilmekte ve kaynakları araştırılmaktadır (31).

Günümüzde aşırı yağlı ve karbonhidrattan zengin beslenmenin etkileri olarak obezite oldukça yaygınlaşmıştır ve birçok hastalık üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır (1). Ek olarak D vitamini eksikliği de özellikle bazı toplumlarda oldukça yaygındır ve hem şizofreni hem de epilepsi patofizyolojisinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Maternal D vitamini eksikliğinin doğan yavrular üzerinde nöropsikiyatrik hastalıklar üzerinde etkisi olduğu özellikle şizofreni ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Fakat tam olarak etki mekanizmaları açıklanamamıştır (92). Gebelikte hiperkalorik, yağ ve karbonhidrattan zengin beslenme ve hipokalorik beslenme ile ilgili çok fazla çalışma yoktur ama yine özellikle bazı toplumlarda yanlış beslenmeden kaynaklı obezite gebelikte de hem annede hem de doğan çocuklarda hastalıkların oluşumuna katkı sağlamaktadır. Maternal hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin doğan yavrularda şizofreni ve epilepsi gelişimine katkısı bilinmemekte ve bu çalışma ile bu hastalıkların oluşumunda bir rolü olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır.

Ek olarak gebelikte maruz kalınan viral ya da bakteriyel enfeksiyonların etkilerinin epilepsi ve şizofreni patofizyolojisinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Poly (I:C) sikotin sentezini arttırarak, deney hayvanlarında MIA'ı modelleyen bir çift zincirli RNA analogudur ve Poly (I:C) viral enfeksiyonu taklit ederek gebe sıçanda sitokin sentezini indüklemektedir. Yani bu model ile enfeksiyondan ziyade enfeksiyona verilen yanıtın etkilerini göstermektedir. Deney hayvanlarında maternal immün aktivasyon oluşturularak hastalıklarla ilişkileri üzerine çok çalışılmaktadır. Literatürde hem şizofreni hem de epilepsinin anne karnında maruz kalına bir enfeksiyondan

kaynaklanabileceğine dair çok fazla çalışma vardır. Şizofreni patofizyolojisinde özellikle Toxoplazma gondii gibi bazı patojen parazitlerin önemli rolü olduğu bilinmektedir (20, 78, 82). Bu çalışmada MIA'un rolü ve MIA'un bazı maternal beslenme bozuklukları ya da yetersizlikleri ile kombine olduğunda şizofreni ve epilepsi üzerine etkilerinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) test sistemi günümüzde deney hayvanların en çok kullanılan şizofreni modeli olarak kabul edilmektedir. Deney hayvanlarında irkilme yanıtının bozulmasını modelleyerek şizofreni benzeri bozuklukların test edilmesinde kullanılmaktadır (48, 49, 113). Epilepsi ile ilişkiyi test edebilmek için ise günümüzde en çok kullanılan yöntemlerden biri PTZ ile jeneralize epilepsi nöbeti indüklenmesidir. PTZ, bir GABA-A reseptör antagonistidir ve intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde deney hayvanında jeneralize bir epilepsi nöbeti oluşturmaktadır. PTZ enjekte edildikten sonra yarım saat boyunca hayvan gözlemlenir ve nöbete ilk giriş süresi ve nöbet şiddeti not edilmektedir (115, 139).

Bu tez çalışmasında anne karnında maruz kalınabilecek risk faktörlerinden bazılarının doğan dişi ve erkek yavrular üzerinde ki etkilerinin kabul görmüş yöntemlerle şizofreni ve epilepsi ile ilişkilerinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Gebelikte Beslenme

Gebelikte beslenme, prenatal gelişimde, fetal gelişimde ve organogenezde önemli rol oynamaktadır. Gebelik ve laktasyon boyunca beslenme tipleri doğacak çocukların bütün hayatını etkilemektedir. Hatta eksik veya yetersiz beslenen annelerin çocuklarında hayatlarının belli dönemlerinde psikotik hastalıklar, alerji, organlarda fonksiyon bozukluğu, öğrenme güçlüğü gibi birçok hastalık görülebilmektedir (71).

Beslenmenin doğan çocukları ciddi şekilde etkilediği ve gelişimsel programlama olarak bilinen sürecin düzenlenmesiyle yavruların hayatında uzun vadeli sonuçlar getirdiği bilinmektedir (71). Gebelik boyunca yetersiz beslenme fetal büyümenin kısıtlanmasından başka bilişsel ve davranışsal bazı bozukluklara da sebep olabilmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir raporda 2010'da normal doğum yaşında ufak kalan bebeklerin düşük ve orta gelirli ülkelerde %27 oranda yüksek olduğu belirtilmiştir (25).

Fetal beyin gelişimi, genotip ve rahimdeki çevrenin, annenin beslenmesi, enfeksiyonu ve psikiyatrik durumu akıl hastalığı riskinde ilk gelişimsel adımdır. Makro besinler protein, karbonhidrat ve yağ olarak kabul edilmekte, mikro besinler ise vitamin ve mineraller olarak görülmektedir (45). Mikro besin eksikliği dünya çapında halk sağlığı açısından yüksek önem taşımaktadır (12). Ayrıca psikotik hastalıklar içinde mikro besin eksikliği yüksek risk faktörü olarak görülmektedir (45).

Anne sütü yeni doğan bebekler için en uygun besin kaynağıdır ve anne sütü yerine kullanılan diğer besinlerden çok daha fazla yararlıdır ve bebeğin büyüme ve gelişimi gerekli bütün besinleri sağlar. Anne sütünün yararlı etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz çok iyi tanımlanamamıştır, ancak spesifik biyoaktif faktörlerin anneden bebeğe geçmesi ile ilgili olabildiği düşünülmektedir. Bununla birlikte anne sütü dinamiktir ve bileşenlerinin çoğunun konsantrasyonu annenin diyetine ve vücut yağ depolarına bağlı olarak değişebilmektedir. Bu süt mikroRNA (miRNA) kaynağı

olarak çok zengindir. Ayrıca yağ kürecikleri, eksozomlar ve hatta hücreler içerebilir, bu şekilde bebeğin sindirim sistemindeki sert koşullara dayanarak muhtemelen bebeğin kanına hiç bozulmadan transfer edilebilirler ve böylece bebeğin gen ekspresyonunu düzenleyebilirler (96). Anne sütünden bebeğe geçen faktörler bebeğin postnatal gelişiminde bu sayede önemli rol oynamaktadırlar.

4.1.1. D vitamini eksik beslenme

D vitamini, A, E, ve K vitaminleri ile birlikte yağda eriyen vitaminler grubuna girmekte olup, aynı zamanda bir dokuda sentezlenip, hedef dokuya etki etmesi için dolaşım sistemine salınan, miktarı feedback mekanizması ile düzenlendiği için vitamin özelliği yanında hormon olarak da görev yapan bir metabolittir. D vitamininin, insan vücudunda güneş ışınlarının etkisi ile üretildiği ve bitkiler aracılığı ile hazır alındığı gibi 750 milyon yıl öncesinden beri okyanuslarda yaşayan planktonlar tarafından da üretildiği belirtilmiştir (61).

Organizmaya bitkisel ve hayvansal yollarla alınan D vitamini, sterol türevi olup kolesterolden endojen olarak sentezlenerek veya diyet kaynaklarından ultraviyole B radyasyonuna maruz kaldıktan sonra derideki 7-dehidrokolesterolün dönüştürülmesi yoluyla sentezlenen yağda çözünür bir steroiddir (65). 7-dehidroksikolesterol, D vitamini yapımında öncül maddedir, karaciğerde sentezlenerek dolaşım sistemi aracılığı ile derideki malpighi tabakasına gelir. 7-dehidroksikolesterol, derinin malpighi tabakasındaki, keratinositlerin plazma memranında bulunur ve pro-D3 vitamini olarak adlandırılır. Güneş ışınları, derinin malpighi tabakasına etki ederek pro-D3 vitamini, pre-D3 vitaminine çevirir (61).

D vitamini Türevleri: D vitamininin 2 çeşidi bulunmaktadır (61).

- Kolekalsiferol
- Ergokalsiferol

Kolekalsiferol

25(OH)D3 veya D3 vitamini olarak adlandırılan kolekalsiferol, kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidroksikolesterolden sentezlenmektedir. Genellikle balık yağı, somon, morino, sardalya, ringa, uskumru, alabalık, ton, hamsi gibi birçok balık türü, yumurta sarısı, balık karaciğerinde bulunmaktadır (61).

Ergokalsiferol

25(OH)D2 veya D2 olarak adlandırılan ergokalsiferol, daima dışarıdan hazır olarak alınmaktadır. D2 vitamini genellikle yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi ve mantarlarda bulunmaktadır (61).

Kolekalsiferol ve ergokalsiferol etki mekanizması açısından aynı etkiyi gösterir. Ancak insan vücudunda yalnız kolekalsiferol sentezlenir, ergokalsiferol dışarıdan hazır alınmaktadır (61).

D Vitamini (kalsitriol, 1,25-dihidroksivitamin D3) vücudun birçok sisteminde; kalsiyum düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonu, bağışıklık fonksiyonu, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Ayrıca nükleer reseptörlere bağlanır ve doğrudan transkripsiyonel bir düzenleyicidir. D vitamini periferik kalsiyum homeostazına ek olarak nörotrofik sinyalizasyonun düzenlenmesi, immün modülasyon ve nöroproteksiyon dahil olmak üzere çeşitli beyin fonksiyonlarına sahiptir ve merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde de çeşitli fonksiyonları olduğu bilinmektedir (26, 65). İnsan ve sıçan beyinde (32, 47, 97) yaygın bir şekilde D vitamini reseptörü (VDR) eksprese edilmektedir ve bu da beyin fonksiyonlarında doğrudan rolü olduğuna işaret etmektedir (41, 125, 149). Ek olarak VDR'nin gelişen kemirgen beyinde de ekspresyonu gösterilmiş ve bu da D vitamininin gelişmekte olan beyinde de rolü olduğunu göstermektedir (40, 140). Hem D vitamini reseptörü hem de hormonun metabolizmasında rol oynayan temel enzimler beyinde ifade edilir ve D vitamini, sinir büyüme faktörü (NGF) ve glial türevli nörotrofik faktörün (GDNF) ekspresyonunun güçlü bir indükleyicisi olduğu in vitro olarak doğrulanmıştır (26).

Sıçanlarda prenatal D vitamini eksikliğinin yeni doğanlarda beyin gelişimini değiştirdiği gösterilmiştir. Yapılan alışmalarla, D vitamini eksik annelerden doğan yavrular serebral korteksin %30 daha uzun ve daha ince bir tabakaya sahip olduğu ayrıca bu yavrularda lateral ventrikül hacminin iki katına çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca D vitamini eksik olan annelerden doğan yavruların MSS'nde daha az apoptotik ve daha çok mitotik aktivite görülmüştür. Bununla beraber bu yavrularda NGF ve GDNF gibi nörotrofik faktörlerde azalma görülmüştür (sırsıyla %17 ve %25) (26).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak düşük prenatal D vitamini şizofreni için bir risk faktörü olarak önerilmiştir. Doğumda D vitamini eksikliği olan sıçanlar, kontrol sıçanlarına kıyasla daha az farklılaşmış bir beyin ve bazı beyin bölgelerinde daha fazla çoğalma göstermektedir. Ayrıca D vitamini eksikliği olan yavrular da daha büyük lateral ventriküllere ve daha ince bir neokorteks olarak değişen beyin şekline sahiptir ve şizofreni hastalarında gözlenen anatomik değişiklikleri yansıtmaktadırlar (92). şizofreni doğumlarının kış ve ilkbaharda fazlalığının, D vitamini seviyelerinin kış sonu/bahar başlangıçlarında en düşük seviyelerde olmasından kaynaklanabiliyor olabileceği düşünölmektedir. Koyu renkli tene sahip insanların soğuk iklimlerde şizofreni oranlarının artması başka bir hipotez olabilir. Bunun nedeni olarak koyu renkli tene sahip insanların D vitamini öncüsünü üretmek için daha uzun süre UV ışığına maruz kalması gerektiği olabilir (26).

Bu bilgiler ışığında, yapılan bazı çalışmalarla D vitamini eksikliğinin hem NMDA hem de dopaminerjik sistemler üzerindeki etkilerinin şizofrenide nörotransmitter sistemlerinde oluşan anormalliklerin kanıtları olarak gösterilebilmektedir (26).

4.1.2. Hiperkalorik beslenme

Günümüzde yüksek enerjili gıdaların yaygın tüketimi önemli ölçüde artmıştır ve metabolik sendrom küresel sağlık bir sağlık sorunun haline gelmiş ve olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla da bağlantılıdır (71). Obezite bugün tüm dünyada artan ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüzde dünyada erkeklerin yaklaşık %36,5'u ve

kadınların yaklaşık %38'i obes olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca son 20 yılda maternal obezite görülme sıklığı daha da artmıştır (111).

Maternal obezite, yaşamın ilerleyen dönemlerinde metabolik ve nöropsikolojik bozukluklara neden olmaktadır (1). Nörofinlerin düzensizliğinin nöroplastisiteyi etkileyerek şizofreni patofizyolojinde etkisi olabileceği düşünülmektedir (52). Beyin kökenli nörotrofikatör (BDNF) MSS'de en yaygın bulunan nörotrofindir ve psikiyatrik hastalıklarda çok önemli rolü olduğu kabul edilir. BDNF nörojenezi teşvik etmekte, oksidatif strese karşı koruyarak mevcut nöronların hayatta kalmasını desteklemekte ve sinaptikplastisitede kritik rol oynamaktadır (116). Literatüre sunulan çalışmalar, majör depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreninin ilk evresinde BDNF seviyelerinin azaldığını ve hem bipolar bozukluk hem de şizofrenide BDNF seviyelerinin hastalığın şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmektedir (52). Bununla beraber son yapılan çalışmalar BDNF'in düzenlenmesinde diyetin rolü olduğunu göstermektedir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, yüksek yağlı ve rafine şekerden zengin diyetin hipokampüste BDNF seviyelerini azalttığı ve mekânsal öğrenmeyi bozduğunu bildirmektedir (88).

4.1.3. Hipokalorik beslenme

Son yıllarda, düzenli fiziksel egzersiz, aralıklı açlık veya kalori kısıtlaması gibi sağlıklı yaşam tarzlarının yaşa bağlı hastalıkların ilerlemesini potansiyel olarak geciktirdiği görülmüştür. Kalori kısıtlaması, yetersiz beslenmeye neden olmadan ve normal vitamin, mineral ve esansiyel biyomolekül tüketimine engel olmadan kalori alımında bir azalma olarak tanımlanmaktadır. Aslında, kalori kısıtlaması yaşlanma sırasında uzun ömürlülüğü artırmak ve sağlığı iyileştirmek için en etkili diyet müdahalelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kalori kısıtlaması, kemirgenlerde yaşlanma çalışmalarında güçlü bir araştırma paradigması olarak kullanılmaktadır, bu da ağırlıklı olarak kalori kısıtlamasının genel sağlık üzerinde faydalı etkilere sahip olduğunu ve enerji açısından zengin gıdaların aşırı tüketiminin sağlığı ve bilişi olumsuz etkilediğini düşündürmektedir (106). Örneğin; kalori kısıtlamasının yaşlanma üzerine nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir (146). Hatta 1990'lardan önce gebelik

boyunca maternal kalori kısıtlamasının preeklampsi ve eklampsiye karşı koruyucu etki gösterdiği düşünülmekteydi (67). Bununla beraber maternal kalori kısıtlaması ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma yoktur.

Buna karşın normal laktasyon dönemin gıda tüketiminin artmasının, süt üretimi için yüksek enerji gereksiniminden kaynaklandığı bilinmektedir. Sıçanlar emzirme döneminde malnutrisyona maruz bırakıldığında kas protein degradasyonu da dahil olmak üzere metabolik değişiklikler olmakta ve bunlarda süt üretiminin zarar görmesine sebep olmaktadır (27).

Ek olarak, artan kanıtlar oksidatif stresin şizofreninin altında yatan patofizyoloji ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda şizofreni hastalarında ilk psikotik atağın başlangıcında antioksidan savunma sisteminde bir azalma olduğu gösterilmiştir. Yüksek kalorik alım ve zayıf diyet seçenekleri şizofrenide yaygındır ve artan reaktif oksijen türleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (152). Şizofrenide yakın tarihli bir rapor hipoklorik bir diyetin beyin plastisitesini değiştirebileceğini düşündürmektedir (52). Bununla birlikte, hiçbir çalışma şizofrenili hastalarda hipokalorik diyetin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisini ele almamaktadır.

Maternal kalori kısıtlamasının ayrıca D1 ve D2 dopaminerjik reseptörlerin ekspresyonunu etkilediği ve dopaminerjik sistem düzensizliğine sebep olduğu bilinmektedir (7). Dopamin şizofreni patofizyolojisinde merkezi rol oynamaktadır ve farmakoterapisinde özellikle dopamin D₂ reseptör antagonizma etkisi olan antipsikotikler kullanılmaktadır (80). Ek olarak şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmada, hipokalorik diyetle beslenen hastaların normal bireylere göre serum BDNF seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (52).

4.2. Şizofreni

Şizofreni kelimesi, Yunanca ayırık veya bölünmüş anlamına gelen "şizo" ve akıl anlamına gelen "frenos" sözcüklerinin birleşiminden gelir. Bunun anlamı kişinin iki ayrı gerçeğe inanmasından gelir.

Şizofreni, birçok biyokimyasal anormallik ile karakterize patofizyolojisi net olmayan nörogelişimsel bir beyin hastalığıdır (69). Bugün dünya popülasyonun yaklaşık %1’inde görülen psikotik hastalıkların en şiddetli tipidir (10). Zihinsel işlevler, duygular ve davranışlardaki bozulma ve en temelde algı ve yargı sisteminin bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Şizofreninin psikotik semptomları üçe ayrılmaktadır. Bunlar; pozitif, negatif ve kognitif semptomlardır (85). Şizofreni, çevresel birçok faktörden etkilenen kalıtsal bir hastalıktır (99).

Hastalık hafifleme ve nüks etme dönemleri ile seyreder. Temel semptomları arasında sanrılar, halüsinasyonlar, duygusal ve davranışsal düzensizlikler sayılabilir. Sanrılar ve halüsinasyonlar pozitif semptomları, durgun ya da körelmiş duygulanım negatif semptomları, hafıza ve dikkat eksikliği, sosyal işlev bozukluğu kognitif bozuklukları oluşturmaktadır (74). Zamanla zihinsel işlevlerde ve sosyal ilişkilerde azalmalar meydana gelir. Bu durum kişilik değişikliğine, sosyal izolasyona, mesleki yetersizliğe ve kognitif bozukluğa öncülük eder. Ayrıca şizofreni hastaları arasında intihar da oldukça yaygındır. Halen şizofreninin radikal, kökten bir tedavisi bulunmamaktadır (87).

Şizofreni halen psikiyatrik bozuklukların en ağırı kabul edilmektedir. Toplumda yaklaşık olarak %1 sıklıkla görülen, nörogelişimsel bozuklukla ilişkili önemli bir beyin hastalığıdır. Nörogelişimsel bir bozukluk olan şizofreni, beynin “algı”, “kognitif işlevler”, “düşünce” ve “duygulanım” gibi neredeyse tüm işlevlerinde sorun yaratarak karmaşık bir tablo ortaya çıkarır. Şizofrenide nörogelişimsel probleme genetik, çevresel ve sosyal faktörler de katkıda bulunur. Bu durum hastalığın kesin tedavisini güçleştiren en önemli etkenlerden biridir (122; 137). Şizofreni görülme sıklığının demografik faktörlerle pek fazla değişiklik sergilemediği göz önüne alınırsa halen dünyada 60 milyondan fazla şizofreni hastası bulunduğu öngörülebilir. Bu rakam ülkemiz için yaklaşık olarak 700 bin hastadır.

Şizofreni araştırmaları kabaca üç çağa bölünebilir: 1900’lerin başlarında olan klinik gözlemler, İkinci Dünya Savaşı’ndan önce ortaya çıkan değerlendirme tabanlı yaklaşımlar ve çağımızda (kabaca son yirmi yıl) diğer disiplinlerin birleştiği

kognisyon araştırmaları (51). Şizofreni ilk olarak 1852 yılında B n dikt Morel tarafından genç erişkin ve gençleri etkileyen bir sendrom olarak tanımlanmış ve "d mence pr coce" diye adlandırılmıştır. Morel bu terimi açıklayıcı anlamda kullanmıştı ve spesifik bir tanı kategorisi yoktu (8, 91).

Alman psikiyatrist olan Emil Kraepelin psikiyatrik bozuklukların temel olarak biyolojik ve genetik işlev bozukluğundan kaynaklandığına inanıyordu. Morel'in "d mence pr coce" teriminden "dementia praecox" terimini geliştirdi (8, 91).

Paul Eugen Bleuler, özellikle mental hastalıklar konusundaki çalışmalarıyla tanınan İsviçreli bir psikiyatristtir. Ayrıca Şizofreni terimini de literatüre kazandırmıştır. Bleuler işe hastalığın semptomlarının iki tipi arasında önemli bir ayırım yaparak başlamıştır. Bunlar temel ve yardımcı semptomlardır. Duygulanım ve duygu karmaşası işbirliğinde ortaya çıkan problemler ile dikkat bozukluğunu temel semptomlar olarak ayırmıştır. Temel semptomların aksine, yardımcı semptomlar temel semptomlardan türemektedir ve bizim bugün Şizofreninin pozitif semptomları olarak adlandırdığımız halis nasyon, yanılığı, davranış ve konuşma anormalliklerini içermektedir (51).

1950 yılında klorpromazinin keşfine kadar Şizofreni hastalığının etkili bir tedavisi mümkün olmamıştı. Hastalar toplumla birlikte yaşayamıyor ve toplumdan izole ediliyorlardı. Orta ağda bu tip hastaların ilerine giren Őeytanın çıkarılması için işkence gördüğünü, hatta yakılmak suretiyle katledildiğini biliyoruz. Klorpromazinin keşfinin öncesinde de bu hastalar toplumdan izole olarak akıl hastanelerinde tedavi görüyor, aileleri ile birlikte olamıyor ve toplumsal yaşama katılamıyorlardı. 1952 yılında Paris'teki Sainte-Anne Ruh Sağlığı Hastanesinde Psikiyatristler Jean Delay ve Pierre Deniker'in klorpromazini Şizofreni hastalarında denemeleri ve semptomların kontrolüne yönelik çok iyi sonuçlar elde etmeleri Şizofreni tedavisinde en önemli dönüm noktalarından biridir (29). Bu aynı zamanda günümüze kadar sürecek Şizofreni oluşumunda dopamini esas alan yaklaşımın da başlangıcını oluşturuyordu. Dopamin reseptör antagonisti olan klorpromazin hastalarda hezeyanlar gibi pozitif semptomların kontrolünde etkili olmuştu. Buna dayanarak dopaminin Şizofreni

patofizyoloji ve tedavisi için anahtar nörotransmitter olduğu ileri sürülmüş ve klorpromazini daha sonra klasik antipsikotik ilaçlar olarak sınıflandırılacak olan haloperidol ve diğerleri izlemiştir. Klasik antipsikotiklerin en büyük özelliği hastalarda hezeyanlardan ve pozitif semptomların çoğundan sorumlu olduğu düşünülen mezolimbik sistemdeki artmış dopaminerjik aktiviteyi dopamin reseptör antagonizması üzerinden inhibe etmeleriydi (59).

Dopamin antagonisti klasik antipsikotikler şizofreni hastalarının halüsinasyonlar ve delüzyonlar gibi pozitif semptomlarında önemli düzelmeler yapsa da afektif küntleşme, heyecan ve inisiyatif yokluğu, konuşma fakirliği, sosyal dürtünün azalması, kişisel hijyene ve görünüşe dikkat etmeme gibi negatif semptomlar üzerinde o kadar etkili değillerdi. Öte yandan, bu ilaçların akatsia, Parkinsonizm ve tardif diskinezi gibi ciddi ekstrapiramidal yan etkilere sahip olmaları bilim insanlarının şizofrenide daha etkili ilaç arayışını sürdürdü. Önce amisülpirid ve pimozid gibi ekstrapiramidal yan etkileri nispeten daha düşük ilaçlara geçilmiş ve izleyen dönemde atipik antipsikotikler geliştirilmiştir (5, 113). Klozapin, risperidon, ketiyapin, olanzapin ve ziprasidon gibi atipik antipsikotiklerin en önemli özelliği azaltılmış veya dengelenmiş antidopaminerjik aktivitelerinin yanı sıra özellikle serotonerjik 5-HT₂ reseptörleri ile de etkileşmeleridir. Bu ilaçlar özellikle 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini bloke ederler. Bazal gangliyonlardan ziyade mezolimbik dopamin sistemi üzerine etkili olduklarından ekstrapiramidal yan etkileri yok veya çok hafiftir. Ayrıca şizofreninin negatif semptomları üzerine etkili olduklarına işaret eden birçok klinik veri vardır (64, 135). Bu ilaçların ayrıca histamin, alfa adrenerjik, asetilkolin reseptörleri üzerine de etkileri vardır ve bu reseptörler üzerindeki etkileri genellikle sedasyon, antikolinerjik ve hipotansiyon gibi bazı kardiyovasküler yan etkileri ile ilişkilendirilmektedir.

Yeni kuşak antipsikotiklerden olan aripiprazol ise dopamin D₂ reseptörleri ile 5-HT_{1A} reseptörleri üzerine parsiyel agonistik, 5-HT_{2A} reseptörleri üzerine antagonistik etkiye sahiptir (81).

NMDA reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri gibi glutamata özgül reseptörlerin şizofreni fizyopatolojisinde önemli bir role sahip oldukları ve farmakoterapide önemli hedefler olabilecekleri yolunda yayınlar yapılmıştır (53, 73). Şizofrenide özellikle negatif belirtilerin glutamat hipofonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Glutamat reseptör agonisti ilaçların şizofreni tedavisinde etkili olabileceği öngörüsü sürmekle beraber henüz bu etki mekanizmasına sahip bir ilaç tedaviye girmemiştir.

NMDA/glisin bağlanma yerini modüle eden glisin, D-serin ve D-sikloserin gibi tam veya parsiyel glisin agonistlerinin de kısıtlı sayıda klinik olguda şizofreni tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, güvenli kullanımı ile ilişkili yeterli veri yoktur. Glisin ve D-sikloserin gibi glisin tam veya parsiyel agonistlerinin şizofreni tedavisindeki etkinliğini inceleyen geniş örneklemler ve kontrollü bir çalışma olan CONSIST çalışmasının sonuçları bu ilaçların şizofreninin bilişsel ve negatif semptomarı üzerine etkisinin plasebodan anlamlı ölçüde farklı olmadığına işaret etmektedir (23).

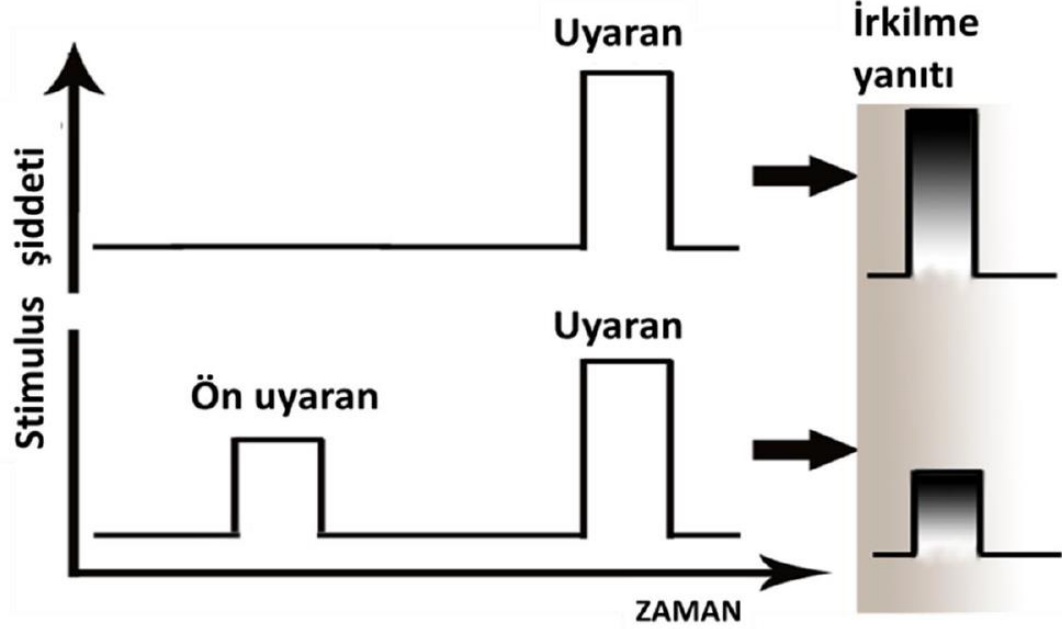
Şizofreni tedavisinde Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nden (FDA) atipiklerden sonra onay alan son ilaç asenapin olmuştur. Asenapin dopaminerjik D3 reseptörlerin yanı sıra 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7 ve adrenerjik α 2B reseptörlere de etkilidir (114).

Şizofreninin ilaçla tedavisinde mevcut ilaçların hiçbirisi kökten tedavi anlamında kesin bir çözüm sağlamamaktadır. Öte yandan mevcut ilaçların aşırı kilo alımı ve metabolik sendrom gibi bazı yan etkilerinin sıklıkla tedaviyi bırakmayı veya değiştirmeyi gerektirecek ölçüde şiddetli olabilmesi ve şizofreni hastalarının ilaç uyumunun çok iyi olmaması tedavide yeni arayışları gündeme getirmektedir. Daha etkili, yan tesirleri daha hafif ve hasta tarafından daha kolay tolere edilebilen ilaçlar üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Şizofreninin etyopatogenezinde araştırılması gereken daha pek çok nokta vardır. Nörobiyolojik zeminde netlik sağlayabilecek her yeni bulgu önemli veriler sağlama potansiyeline sahiptir. Dopaminerjik ve serotonerjik sistem hedefli yeni nesil ilaçlar şizofreni tedavisinde eski ilaçlara göre kullanım

kolaylığı ve daha az yan etki sıklığı gibi avantajlar getirmekle beraber, etkinlik bakımından çok belirgin bir katkı sağlamamıştır. Şizofreni etyopatogenezinin daha da netleştirilmesi ve tedavisine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi halen nöropsikofarmakolojinin en çok yatırım yapılan alanlarından birini oluşturmaktadır.

4.3. Şizofreni Hayvan Modeli Olarak Akustik İrkilme Refleksinin Ön Uyarı Aracılı İnhibisyonu

Akustik irkilme refleksi beklenmedik bir durumda ortaya çıkan sesli uyarıcıya yanıt olarak yüz ve iskelet kaslarında hızlı bir kasılma ile karakterize doğal bir savunma tepkisidir. ÖUAİ (İngilizcesi, prepulse inhibisyon, PPI) irkilmenin plastisitesidir. Modelin esası irkilme refleksini uyaran sesli (akustik) veya dokunsal (taktil) bir uyarı (pulse) verilmeden önce deney hayvanına zayıf bir uyarı verilmesine (prepulse) ve daha sonra asıl uyarıya deney hayvanının yeterli bir irkilme refleksi ile karşılık veripveremediğinin ölçülmesine dayanır. Normal deneklerde daha zayıf bir uyarı ile öncelendiğinde asıl uyarıya verilen irkilme refleksi inhibe olur (Resim 1).

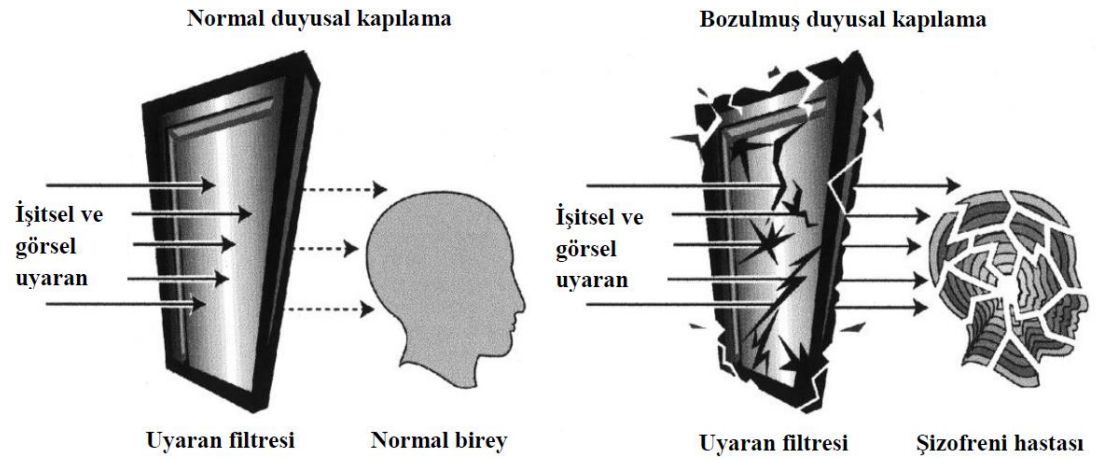


Resim 1: ÖUAİ oluşumu.

Normal bir uyarı ile ilk defa karşılaşıldığında irkilme yanıtı Resim 1'in sağ üst köşesinde görüldüğü gibi yüksektir. Eğer denek bu uyarıyı daha zayıf bir şiddette alıp

daha sonra normal uyarı verilirse irkilme şiddeti sağ altta görüldüğü gibi daha düşük olur. Şizofreni hastalarında ön uyarı ile asıl uyarı ne kadar öncelenirse öncelensin yanıt daha şiddetlidir.

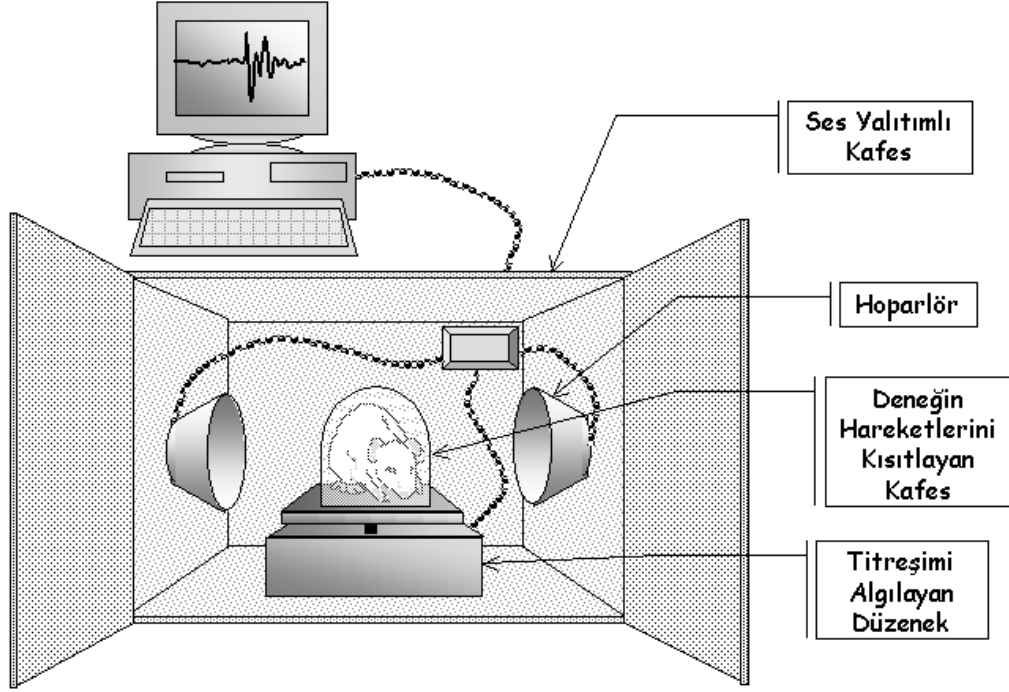
Şizofreni hastalarında daha zayıf bir ön uyarıyı izleyerek verilen asıl uyarıya karşı oluşan irkilme refleksinin şiddeti zayıflamaz. Aynı şiddettedir veya daha da şiddetli bir irkilme cevabı ortaya çıkabilir (13, 16, 127, 129) (Resim 2). ÖUAI'un bozulması kortikal ve limbik yapıların katılımı ile dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici (sinyal ayırıcı veya sinyal süzücü duyuşal kapılama/sensorimotor gating), zihinsel işlevlerdeki sorunu yansıtır (17) ve şizofreninin yanı sıra bipolar bozukluk (95) ve Huntington hastalığı (15, 128) gibi spektrumdaki diğer hastalıkların değerlendirilmesinde de kullanılabilir.



Resim 2: Şizofrenide duyuşal kapılama sistemindeki bozukluğun bir modeli (70).

İrkilme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonu şizofreni hayvan modeli çalışmalarında günümüzde kullanılan en geçerli yöntemlerden biridir (48, 49, 133). Dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici zihinsel fonksiyonlardaki bozukluğu yansıtır (132). Şizofreni hastalarında da ölçülebilen bir parametre olması önemini arttırmaktadır (14, 94, 143). Deney hayvanlarındaki ölçümler resim 3'te şematize edilen irkilme refleksi ölçüm cihazı aracılığı ile yapılır. Bu cihaz ses yalıtımlı bir kafesin içinde ivmelenme

ölçer algılayıcılar üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşur.

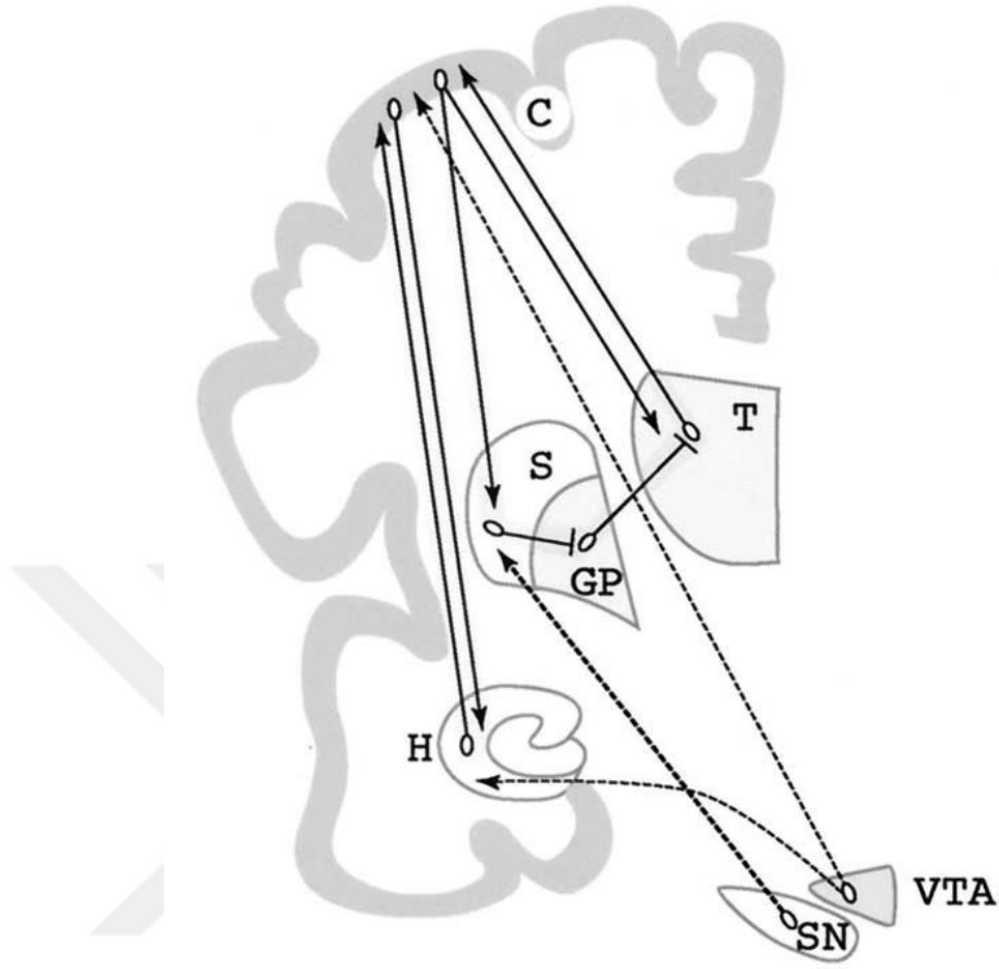


Resim 3: Akustik irkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonunu (ÖUAİ) ölçüm cihazı (136).

Şizofreni oluşumunda prefrontal korteks, talamus, striatum ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde başta dopamin olmak üzere nörotransmitter değişiklikleri ve bu bölgelerin karşılıklı olarak birbirleri ile ilişkili iletişimlerinde yaşanan aksaklıklar önemlidir. Figür 4'teki iki bağlantı şizofreni açısından son derece önemlidir:

1. Karşılıklı hipokampus-korteks bağlantısı ve
2. Striatum-pallidum-talamik-kortikal bağlantı.

Antipsikotik ilaç etkileri ile ilişkili anatomik ve moleküler çalışmaların çoğu en yoğun dopaminerjik projeksiyonları aldığı ve yüksek yoğunlukta dopaminerjik reseptörler içerdiği için striatuma odaklanmıştır. Antipsikotik ilaçların korteks ve hipokampus üzerine etkilerini çalışmak daha güç olmakla beraber, antipsikotik etki düzenine anlaşılması açısından daha ilgili bilgiler sunmaktadır. Akustik irkilme refleksinin ÖUAİ'da bozulma modeli ile değerlendirilen nörobiyolojik zeminde bu yollardaki etkinlik veya bu yollar üzerine ilaçların etkileridir (63).



Resim 4: Beyinde şizofreni ile ilişkili dopaminerjik projeksiyonlar (68).

Dopaminerjik projeksiyon yapan beyin alanları şizofreniyi kapsamaktadır. Substansiya nigra (SN) nöronları, korteksten uyarı alan ve kortekse globus pallidus (GP) ve talamus (T) vasıtasıyla geri projeksiyon yapan striatumdaki (S) nöronlara GABAerjikprojeksiyon yapar. Vental tegmental alan (VTA) nöronları kortekse ve hipokampus (H) gibi limbik alanlara projeksiyon yaparlar (68) (Resim 4).

Sensorimotor kapı kontrol sistemi ve beynin süzme ve realize etme becerisi büyük ölçüde bu sistem üzerinden yürüdüğünden, akustik irkime refleksinin ÖUAİ modelinde yapılan çalışmalar şizofreni ile ilişkili literatüre değerli bilgiler sunma potansiyeline sahiptir.

4.4. Epilepsi

Epilepsinin tarihsel geçmişi insanlığın tarihi kadar eskidir; epilepsiyle ilgili ilk bilgi M.Ö. 2000 yıllarında Asur metinlerinde bulunmaktadır (75). Epilepsiyle ilgili çok sayıda belge, her uygarlığın ilk metinlerinde, en önemlisi Hipokrat koleksiyonunun en eski Yunan terapötik metinlerinde görülmektedir. Örneğin, Hipokrat'ın Kutsal Hastalık Üzerine makalesinde, epilepsiden kurtulmak için en erken nörocerrahi yöntemini olarak kafatasının bir kısmının cerrahi olarak çıkarılmasının konvülsiyonların beyninin karşı bölgesinde yapılması gerektiğini söylemektedir (46). 18. yüzyılın başında, epilepsinin beyinden ve diğer iç organlardan kaynaklanan idiyopatik bir hastalık olduğu düşünölmeye başlanmıştır.

Epilepsi prevalansı hızla artan bir hastalıktır ve günümüzde dünyada yaklaşık kırk milyon insanı etkilemektedir ve bunların %30-40'ında nöbetler mevcut farmakoterapi ile kontrol altına alınamamakta ve hastalarda ciddi bilişsel bozulma, ani ölüm, kazalar, intihar vs. görölebilmektedir (66, 76, 141).

Epilepsi, sıra dışı bir nöronal aktivite sonucunda ortaya çıkan nörolojik konvülsif bir hastalıktır. Beyinde gri maddede gerçekleşen aşırı elektrik deşarjı nedeniyle bilinç düzeyindeki değişiklikleri de kapsamaktadır. Beyinde büyük bir nöron topluluğu birlikte ve anormal biçimde deşarj yapmaya başlayınca epileptik nöbet gerçekleşir. Bu anormal nöron deşarjlarının sebepleri travma, inme, kanama, oksijen yetmezliği, vasküler molformasyonlar, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar olabilir. Fakat epilepsi hastalarının yaklaşık yarısında herhangi bir sebep bulunamamaktadır (76). Coğunlukla ilk başlangıç yaşı 30'lu yaşlardan önce görölmektedir. Duygusal bozukluk epilepsiyi tetikleyebilir. Günümüzde tedavisinde antikonvülsant ilaçlar kullanılmaktadır (9).

Hastalığın etiyopatogenizi henüz bilinmemekle beraber birçok çalışma nekroz ve apoptozda dahil olmak üzere hipokampüste bulunan nöronların hasarlanmasından kaynaklanabileceğini göstermektedir (124). Artmış intrakraniyal basınç, uzun süreli ateşli nöbet, beyin tümörü, kurşun zehirlenmesi, ilaç zehirlenmesi, metabolik anormallikler, elektrolit anormallikleri, beyin konjenital malformasyonu, şiddetli

anoksik ensefalopati ve ani antikonvülsanların kesilmesi epilepsi oluşunun sebepleri arasında sayılabilmektedir (66).

Epilepsi, sodyum ve kalsiyum akışının neden olduğu bir sinir kümesinin uyarımı ile başlar. Uyarıcı nörotransmitterler olan aspartat ve glutamat epilepsi gelişiminde rol oynarlar. Nöronların hipersenkronizasyonu ve hipereksitabilitesi nöbetlerin yayılmasını kolaylaştırır (39).

İki tip nöbet vardır. Bunlar; tonik-klonik nöbetler ve klasik devamsızlıktır. Tonik-klonik konvülsif nöbetlerde, tonik faz 10-30 sn sürer ve bu süre zarfında vücut kaslarının, özellikle kol ve bacak kaslarının kasılması görülür. Tonik-klonik nöbetlerde hastalar bilinçsizdir. Bunu 1-5 dk süren klonik evre izler, bu sırada şiddetli halde yüz ve uzuvlar kasılır, hasta dilini ısırabilir, bilinçsiz idrar ve dışkılama olabilir ve kafa travması oluşabilir (44). Kısmi nöbetler, motor duyuşal, otonom ve psişik bozuklukları içermektedir. Anormal nöronal aktivite nöbetleri serebral yarım kürede lokal bir alanla sınırlıdır. Örneğin, postcentral gyrus dahil olduğu nöbetler, vücudun karşıt kısımlarında karıncalanma veya elektrik duyularına neden olur. Temporal lobun tutulumu ses, koku, tat, görme ve korku ve panik gibi bazı anormal değişikliklerin halüsinasyonuna neden olur (54).

Klinik nöbetler esas olarak parsiyel (fokal-lokal) ve jeneralize olarak ikiye ayrılmaktadır. Klinik EEG bulgularına göre parsiyel nöbetler lokal bir beyin bölgesinden başlar. Bir hemisferin belli bir kısmından başlayan anormal deşarjlar, nöbet esnasında beynin diğer kısımlarına da yayılır. Diğer taraftan, jeneralize (umumi) nöbetlere beynin bütün bölgelerinde aynı anda başlayan anormal nöron deşarjı sebep olmaktadır (76).

Parsiyel nöbetler üç gruba ayrılmaktadır:

1. Basit parsiyel nöbetler,
2. Komplaks parsiyel nöbetler,
3. İkincil olarak jeneralize olan parsiyel nöbetler (76).

Basit parsiyel nöbetler beyin hemisferlerinden birisiyle ilgilidir ve şuur kaybı olmamaktadır. Kompleks parsiyel nöbetler her iki hemisferle ilgilidir, şuur kaybı veya şuur bulanıklığı görülmektedir. Parsiyel nöbet bazen jeneralize tonik-klonik nöbet haline dönüşebilmektedir (ikincil veya sekonder jeneralize nöbet) (76).

Basit parsiyel nöbetler 5' ayrılmaktadır:

1. Motor,
2. Duyu,
3. Duyu-Motor,
4. Otonomik viseral,
5. Kognitif (76).

Otonomik viseral ve kognitif nöbet çeşitleri genel olarak kompleks parsiyel nöbetlerin habercisi sayılmaktadır. Jeneralize nöbetlerde bir odağın varlığı tespit edilmemiştir. Epileptik deşarjlar beynin her tarafında aynı anda başlamaktadır. Bu sınıfa giren başlıca nöbetler:

1. Petit-mal (absans),
2. Grand-mal (tonik-klonik),
3. Miyoklonik,
4. Tonik,
5. Klonik,
6. Atonik (76).

Petit-mal (küçük nöbet), 3-30 sn süren şuursuzluk dönemi ve göz kırpmaya gibi otomatik hareketlerle karakterizedir. EEG'de diken-dalga şekli yaygındır. Yaygın otomatik hareketler olduğunda nöbetlerin petit-mal mı, kompleks parsiyel mi olduğunu ayırt etmek güçleşmektedir. Grand-mal (büyük nöbet), şuurun aniden ve tamamen kaybı ile tonik-klonik hareketlerle belirlenir. Tonik dönemde kas tonusu yükselmektedir. Klonik dönemde kaslarda sertleşme ve kasılmalar olmaktadır. Nöbet başlangıcında hasta garip bir ses çıkararak yere düşer. Bu esnada kafasını çarpıp dilini ısırabilir. Miyoklonik nöbette yüz veya ekstremitelerde bir veya birkaç kez gerilmeler olur. Uzun ve ritmik gerilmeler görülmez. Tonik nöbetler sertleşmeyle, klonik nöbetler ise ritmik

gerilmeler ile karakterizedir. Daha önceleri “akinetik” veya “astatik” nöbetler diye adlandırılan atonik nöbetlerde kas tonusu aniden kaybolur, hissedilmeyecek kısa bir süre için şuur kaybı da görülmektedir. Epileptik nöbetlerin %10-25’i sıralanan bu grupların hiç birisine uymaz, bunlar sınıflandırılmayan nöbetler grubunu oluşturmaktadır (76).

4.4.1.Pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenmiş epilepsi modeli

Epilepsi ve ilaç geliştirme çalışmalarında en ok kullanılan indükleyici kimyasal pentilentetrazoldür. PTZ bir tetrazol türevidir ve kemirgenlerde konvulsan etki göstermektedir. PTZ bir gama aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptör antagonistidir ve inhibe edici sinapsları baskılayarak nöronal aktivitenin artmasına neden olur. Bu fonksiyonu ile PTZ ile indüklenmiş epilepsi modellerinde jeneralize nöbet gerçekleşmektedir (115, 139). Önce miyoklonik kasılmalar yol açar, sonra jeneralize, tonik-klonik nöbetleri başlatır. Sistemik yoldan verilen PTZ’nin önce mezensefalondaki retiküler formasyonun nöronlarını, daha sonrada korteksteki nöronları etkilediği bilinmektedir (76). PTZ nöbetleri genellikle tek PTZ sistemik enjeksiyonu ile başlar ve yaklaşık 30 dk içinde nöbet sona erer (115).

4.5. Şizofreni ve Epilepsi

Epilepsili hastalarda depresyon, psikoz, anksiyete, hafıza kaybı ve uyku yoksunluğu gibi hastalıklarda eş zamanlı olarak görülebilmektedir (105). Klinik veri ve vaka çalışmalarına göre epilepsi hastalarında özellikle psikozun yaygın olduğu belirtilmiştir (72, 77, 83, 93, 118, 123). Öte yandan, psikiyatrik hastalıklarla ilgili çalışmalar da şizofreni ve epilepsi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (30, 100).Yapılan çalışmalarla epilepsinin şizofreni hastalarında olmayanlara göre altı kat daha fazla olduğu ve şizofreninin epilepsili hastalarda epilepsi olmayanlara göre yedi kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (145). Bu komorbid ilişkiler şizofreni ve epilepsi arasında, muhtemelen genetik, çevresel veya nörobiyolojik faktörlere bağlı olarak paylaşılan bir duyarlılığı ifade eder (31).

Chang ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmaya göre epilepsi hastalarında şizofreni gelişme riskinin yüksek olduğunu belirtilmiştir. Ayrıca epilepsili hastalarda şizofreni görülme sıklığının erkeklere kadınlara göre daha sık olduğunu belirtmektedir (31).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, psikiyatrik patolojinin çocuklarda epilepsi gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (56, 79). Hem psikoz hem de epilepsinin altında yatan nöropatolojik veya fizyolojik işlev bozukluklarının benzer olabileceği düşünülmektedir. Örneğin; kortikal disgenез veya diffüze olmuş beyin hasarı gibi nörogelişimsel anormallikler hem epilepsiye hem de psikoza neden olabilmektedir. Ek olarak, genetik faktörler hem şizofreni hem de epilepsi ile ilişkili bir rol oynayabilmektedir. Örnek olarak; Lösince zengin glioma ile inaktive edilmiş 1 (LGI1) geni ile CNTNAP2 geni arasındaki ilişkidir. LGI1 nörogelişimde rol oynamıştır ve hem ateşli nöbetler hem de şizofreni ile ilişkilidir. Ayrıca CNTNAP2 epilepsi ve şizofreni için güçlü bir adaydır (31).

4.6. Maternal İmmün Aktivasyon

Gebelik süresince oluşan maternal immün aktivasyonun (MIA), şizofreni, otizm spektrum bozukluğu ve bipolar bozukluk gibi bazı nörogelişimsel psikiyatrik hastalıklar için artmış risk taşımaktadır (18, 119, 151). Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, kızamık, herpes simplex, çocuk felci (19, 24, 126, 131), çeşitli patojen bakteriler (121) ve Toxoplazma gondii gibi protozoan parazitler (89) gibi patojenlere prenatal dönemde maruz kalmanın psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Maternal immün aktivasyon modeli oluşturmak için, maternal bağışıklık sistemi, virüs, lipopolisakkarit (LPS) ve poliribinozinik-poliribosistidilik acid (Poly(I:C)) gibi çeşitli bağışıklık aktive edici ajanlar ile uyarılabilmektedir (11, 42, 84).

MIA'ya maruz kalan yavrularda yapısal ve fonksiyonel anormallikler, bağışıklık sistemini aktive edici ajanlara bağlı değil, maternal ve fetal bağışıklık tepkisine

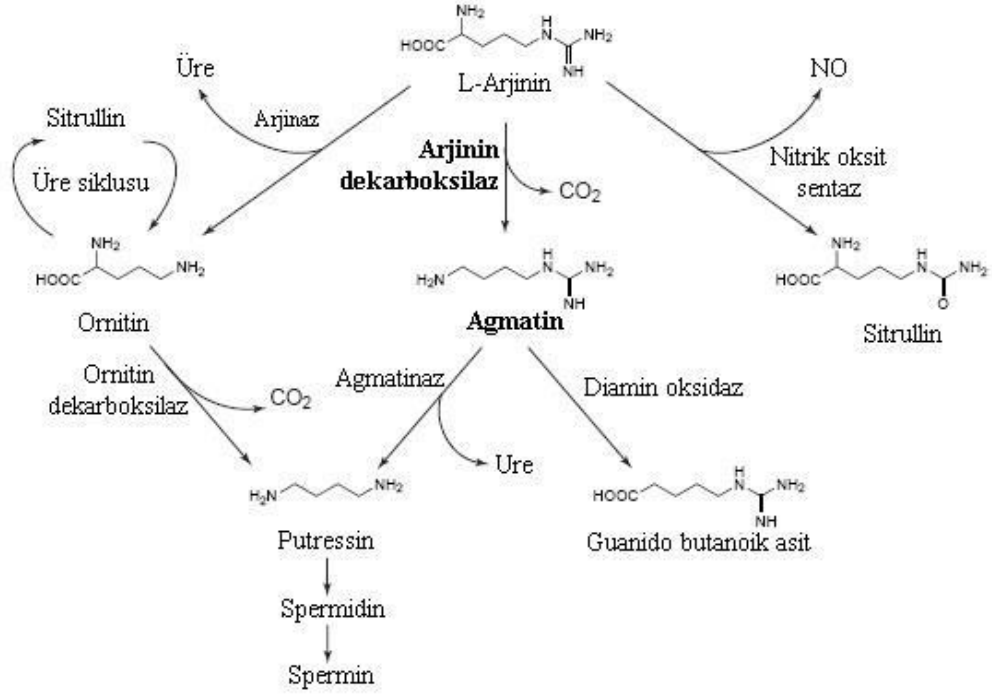
bağlıdır. İnterlökin (IL) 6 ve IL 7a gibi bazı özel sitokinler, MIA modellerinde nörogelişimsel süreçlerin bozulmasına sebep olan temel moleküllerdir. Bununla birlikte MIA'nun erken beyin gelişimini engellediği, davranışsal bozukluk ve nöronal eksikliklere yol açtığı mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir (119).

4.6.1. Maternal immün aktivasyon ve şizofreni

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, gebelikte maruz kalınan sistemik immün aktivasyonun doğan yavrularda şizofrenik bozukluk görülme insidansı yüksek bulunmaktadır (38).

Gebeliğinin ikici üç aylık döneminde influenza virüsü bulaşmış annelerin çocuklarında şizofreni görülme riskinin arttığı görülmektedir. Bunun gibi bazı enfeksiyonların hatta Toxoplazma gondii gibi parazitlerinde benzer sonuçlar doğurduğu bilinmektedir (20, 82).

Poliaminler, doğada ve canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan 2, 3 veya 4 amino grubu içeren alifatik moleküllerdir (130). Putresin, spermidin ve spermin beyinde de bulunduğu bilinen en önemli poliaminlerdir. Bir guanidino-amin olan agmatinin de memeli beyinde varlığı gösterilmiştir (101; 103). Poliaminler, santral sinir sisteminde (SSS) G proteinleri, protein kinazlar, nükleotid siklazlar ve reseptörlerle; ayrıca katekolaminler, GABA, nitrik oksit (NO) ve glutamat gibi başka sistemlerle de etkileşirler. Memelilerde hücre büyümesi ve hücre membran fonksiyonlarının düzenlenmesinde (nöronlar dahil) önemli bir katkıya sahiptirler. Şizofreninin bir nöron membran anormalitesi olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hipotez aynı zamanda poliaminlerin şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (102). Şizofreni hastalarının beyinlerinde, BOS ve kanlarında poliamin düzeylerinin yükseldiğine işaret eden ve tamamı agmatin metabolitleri olan spermin, spermidin ve putresine odaklanan birçok çalışma yayınlanmıştır.



Resim 5: Arjininin metabolik yolakları (104).

Jing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MIA'ya maruz kalan sıçanlarda hipokampus, prefrontal korteks ve serebellumda L-arjinin metabolitlerinin seviyeleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre MIA L-arjinin, L-ornitin ve putresin seviyelerini arttırmış ve hipokampus ve prefrontal kortekste agmatin seviyelerini düşürmüştür (57). MIA'nın L-arjinin metabolizmasında yaptığı anlamlı değişikliklerde şizofreni oluşumunda katkısı olabileceğini göstermektedir.

Çevresel şartları hayvan çalışmalarında modellemek için LPS ya da viral enfeksiyonu taklit eden Poly (I:C) kullanılmaktadır. Bunlar şizofreniye işaret edebilecek hücresel, nörokimyasal ve davranışsal değişikliklere sebep olmaktadır. Bu değişiklikler virüsün kendisinden ziyade maternal enflamatuvar yanıtta kaynaklanmaktadır. Poly (I:C) viral enfeksiyon yokken sitokin ekspresyonunu indüklemektedir. Yapılan bazı çalışmalara bakılırsa, daha sonra şizofreni tanısı almış çocukların annelerinde gebelikte sitokin seviyelerinin yüksek olduğuna dair bilgiler vardır (55).

4.6.2. Maternal immün aktivasyon ve epilepsi

Periferik inflamasyonun epilepsili hastalarda nöbet sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Periferik inflamasyon beyinde mikrogliya ya da diğer beyin enflamatuar hücrelerin aktivasyonuna sebep olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarla da beyindeki sitokinlerin nöbet oluşumunu alevlendirdiği gösterilmiştir (78).

Epilepsi ve immünite ilişkisini anlamak için son zamanlarda artan klinik ve deneysel çalışmalar, enfeksiyon ve enflamasyonun nöbet oluşumu patofizyolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Gebelik sırasında maruz kalınan enfeksiyonun çocukluk çağı epilepsisi için risk faktörü olduğu, yeni doğanlarda nöbet riskini arttırdığı ve bu annelerden doğan yetişkin yavrularda da nöbet duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir. LPS, gram-negatif bakterilerde bulunan bir hücre duvarı bileşenidir ve bakteriyel bir enfeksiyonu taklit etmektedir. Sprague-Dawley sıçanlarda LPS ile oluşturulan MIA'dan sonra doğan erkek yavrularda, postnatal 21. günde kainik asit (KA) ile epilepsi nöbeti indüklenmiş ve MIA oluşturulan annelerin yavrularında nöbete giriş sürelerinin salin verilen annelerin yavrularına göre anlamlı düzeyde kısaldığı görülmüştür (147).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Deney Hayvanları ve Etik Koşullar

Çalışmada deney hayvanı olarak yetişkin (3-5 aylık), dişi-erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı (57, 144, 150). 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: 02.10.2018; Karar No: 2018-21).

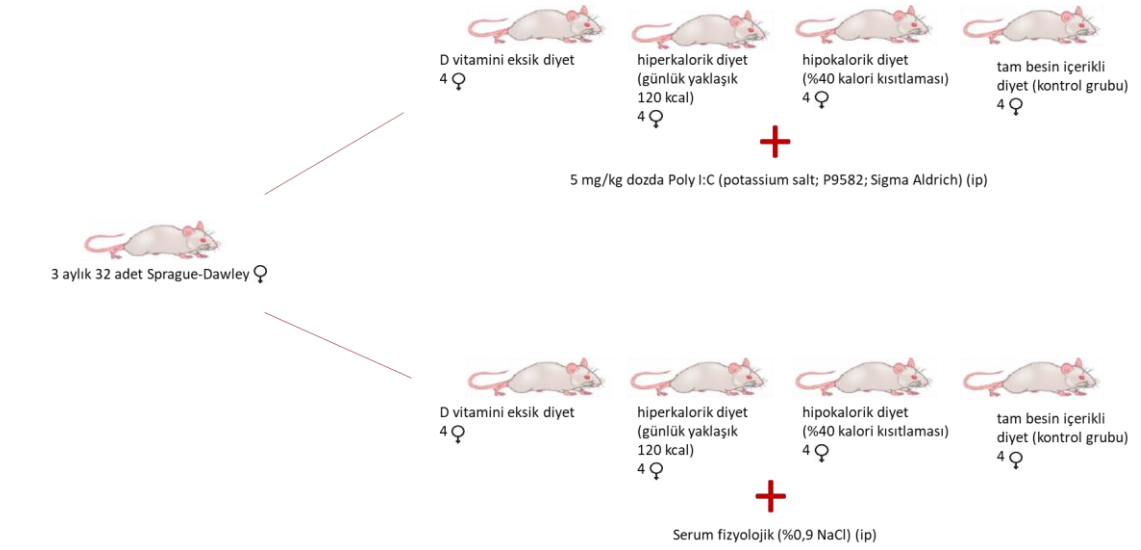
5.2. Laboratuvar

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

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

5.3. Deneysel Tasarım

8'er sıçan ile D vitamini eksik, hiperkalorik ve hipokalorik beslenme grupları oluşturulması ve bu grupların yarı yarıya ayrılarak beslenme ve beslenme + MIA olacak şekilde gruplandırılması. Deneysel tasarım Resim 6'da gösterilmektedir.



Resim 6: Deneysel tasarımın şematik gösterimi.

5.4. Beslenme

5.4.1. D vitamini eksik beslenme

8 adet dişi sıçan çiftleşmeden 8 hafta önce (1 aylıkken) D vitamini eksik diyetle (Arden Yem) beslenmeye başlatılmıştır, gebelik ve laktasyon boyunca devam etmiştir (36, 65). Yavru sıçanlar anneden ayrılınca standart diyet ile beslenmeye devam etmiştir. D vitamini eksik diyetle beslenecek 2 grup oluşturuldu. 4 adet sıçana gebeliğin 15. gününde ip serum fizyolojik (%0,9 NaCl) enjekte edildi, doğan yavrularda davranış testleri yapıldı. D vitamini eksik diyetle beslenen diğer 4 adet sıçanda da gebeliğin 15. Gününde 5 mg/kg ip Poly (I:C) uygulanarak immün aktivasyon oluşturuldu ve doğan yavrular davranışsal olarak analiz edildi.

5.4.2. Hiperkalorik beslenme

Sıçanlarda gebelik döneminde günlük kalori ihtiyacının yaklaşık 80 kcal olduğu bilinmektedir (28, 142). Günlük yaklaşık 120 kcal tüketim hiperkalorik kabul edilmektedir (7, 98). 8 adet dişi sıçanın çiftleşmeden 8 hafta öncesinde yağ ve karbonhidrattan zengin diyet ile beslenmeye başlandı, gebelik ve laktasyon boyunca

devam edildi (142). Standart yem olarak kullanılan yem toz halinde alındı ve tereyağ (Mis tereyağ), Ayçiçek yağı (Yudum) ve biraz sulandırılarak yoğuruldu. Daha sonra el ile küçük peletler haline getirildi ve bir gece +4°C’de bekletilerek katılaşması sağlandı. Katılaştıran yemler yaklaşık %35 yağdan zengin olarak hazırlandı ve 2 gün yağlı yem ile beslenen sıçanlar 2 gün %10 şekerli su ile beslendi. Bu şekilde yaklaşık 4 ay 2 gün yağlı yem, 2 gün şekerli (Altın Küp toz şeker) su ve standart pelet yem diyetine devam edildi. Yavrular anneden ayrılınca standart diyet ile beslenmeye devam etmiştir.

%35 yağlı yem formülasyonu: 400 gr toz yem + 100 gr tereyağ + 40 ml (35 gr) ayçiçek yağı.

%15,5 kalorisi arttırılmış şekerli su formülasyonu: 100 ml musluk suyu + 10 gr toz şeker + 1 gr vanilya (Dr. Oetker). Vanilya şekerli suya aroma katma amaçlı, kalorisi göz ardı edilebilecek kadar az kullanıldı.

Hiperkalorik diyet için kullanılan malzemelerin kalori bilgileri aşağıdaki gibidir:

- Standart toz yem: 2600kcal/kg
- Ayçiçek yağı: 819 kcal/100ml
- Tereyağı: 744 kcal/100gr
- Toz şeker: 387 kcal/100gr

Hem yağlı yem hem de şekerli su formülasyonuna göre günlük tüketim hesabı yukarıdaki bilgiler ışığında yapıldı ve günlük kalori alımı yaklaşık olarak %40 arttırıldığı hesaplandı.

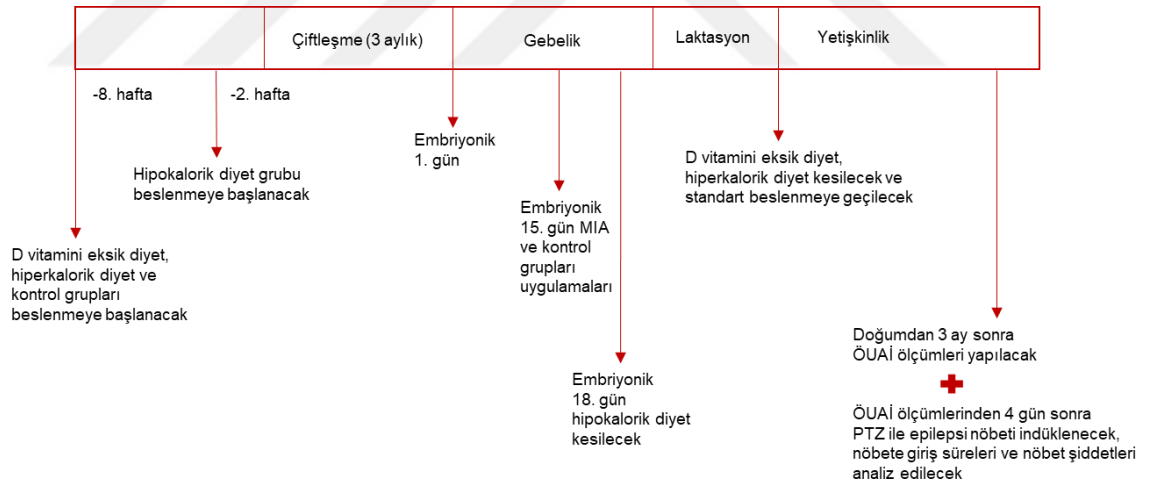
5.4.3. Hipokalorik beslenme

%40 kalori kısıtlaması hipokalorik diyet olarak kabul edilmiştir ve kanibalizmi önlemek için gebeliğin 18. gününe kadar besin kısıtlaması uygulanmaktadır (98). 8 adet dişi sıçanın ise çiftleşme enerjisi olması bakımından çiftleşmeden 2 hafta önce hipokalaorik diyet ile beslenmeye başlandı ve bu besin rasyonunun gebeliğin 18.

gününe kadar devam ettirildi (43). Hipokalorik ve hiperkalorik diyet gruplarından 4'er tane sıçana gebeliğin 15. gününde iv serum fizyolojik (%0,9 NaCl) enjekte edilerek kontrol grubu oldu, diğer 4'er sıçanda ise gebeliğin 15. gününde maternalimmün aktivasyon oluşturuldu.

Hipokalorik beslenecek anne sıçanlar çiftleşmeye koyulmadan 1 hafta önce bireysel kafeslere alınarak kontrollü yem verildi ve 1 hafta boyunca her gün ne kadar yem tükettikleri not edildi (kafes teline koyulan yem ne kadardı ve ertesi gün aynı saatte ne kadar yem kaldı). 1 hafta sonunda her hayvanın günlük yaklaşık 17 gr yem tükettiği görüldü. Buna göre %40 besin kısıtlaması yapıldı ve hipokalorik beslendiği sürece her sıçan için her gün 17:00'da kafes teline 10 gr standart pelet yem koyuldu. Sabah 08:00'a kadar koyulan yemlerin tamamının tüketildiği gözlemlendi ve ertesi gün akşam 17:00'a kadar sıçanlar aç bırakıldı.

Resim 7'de deneysel süreç gösterilmektedir.



Resim 7: Deneysel sürecin şematik gösterimi.

5.5. Östrus Siklusunun Gözlemlenmesi ve Embriyonik 1. Günün Belirlenmesi

Özel diyetlerle beslenen dişi sıçanlar ve kontrol grupları 3 aylık yaşa gelince her gün vajinal smear yaparak östrus döngüsü gözlemlendi. Proöstrus ya da östrus belirlenince dişi, bir gece yaklaşık 3 aylık 250-350 gr aralığında erkek Sprague-Dawley sıçan ile

barındırıldı. Ertesi gün dişi sıçanda vajinal plug kontrol edildi ve vajinal smear yapıldı. Vajinal plug bulunana ve smear'de spermatazoid (Resim 8) görülen sıçan için o gün embriyonik gün 1 (E1) kabul edildi (144). Vajinal plug ve spermatazoid görülemeyen sıçanlar gebelik belirtileri bulunana kadar çiftleşmeye devam ettirildi ve gebelik belirtilerinin ilk görüldüğü gün E1 olarak not edildi.



Resim 8: Vajinal smear'de spermatazoid görüntüsü.

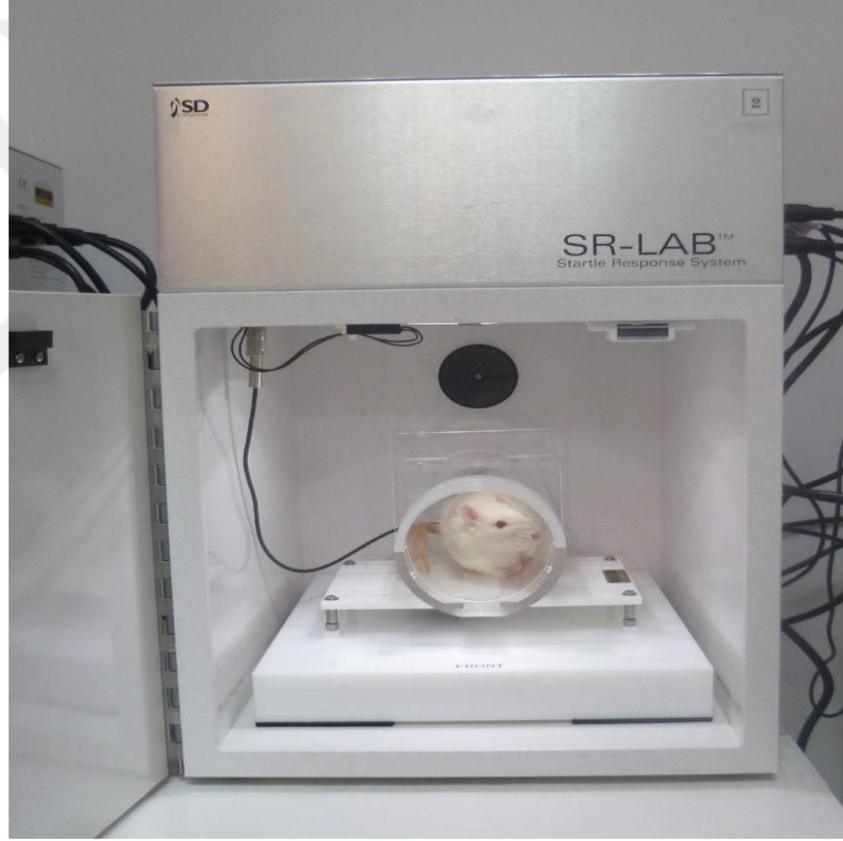
5.6. Embriyonik 15. Günde Poly (I:C) ve Salin Enjeksiyonlarının Yapılması

E1 hesaplanan gebe annelerin E15. Günleri not edildi ve embriyonik 15. günde MIA gruplarına Poly (I:C) (potassium salt; P9582; SigmaAldrich), vehikül gruplarına aynı hacimde serum fizyolojik (%0,9 NaCl) intraperitoneal (ip) enjekte edildi (57, 107, 144, 150).

5.7. Doğan Yavrularda ÖUAİ Test Ölçümlerinin Yapılması

Doğan yavru sıçanlar dişi ve erkekler olarak ayrı barındırılacak ve hepsi 3 aylık ve yaklaşık 200-300 gr ağırlığa ulaşınca ÖUAİ test ölçümleri yapıldı (144).

Ön uyararı aracılı inhibisyon ölçüm cihazı dört adet ses yalıtımlı kafes, hareket algılayıcı sistemler üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşur. Hareket algılayıcılar ivmelenme ölçerlerden oluşmaktadır. İvme ölçerler irkilmeyi hızlanma olarak kaydeder, veri olarak maksimum hızlanma ve eğri altında kalan alanı temsil eden sayısal bir sonuç verir. İvme ölçümünün hassasiyeti daha fazladır. Cihaz geniş bir frekans aralığında ses üretir. İstenilen şiddette, sürekli sabit bir fon gürültüsü üretebilmektedir. Çalışmada Akustik İrkilme Refleks Sistem (Acoustic Startle Reflex System, (SRLab San Diego Ins. CA, USA) kullanılmıştır (Resim 9).



Resim 9: Çalışmada kullanılan ÖUAİ test sistemi.

Uyararı verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilen prosedür şu şekildedir: Sıçanlar üç gün süre ile dokunularak (handling, elleme) çalışan kişiye alıştırdı. Dördüncü gün 15 dakika cihazda tutularak cihaza alıştırmayı yaptı. Beşinci gün bazal ön uyararı (prepulse) ölçümleri alındı. Bu uyarılara 30 birimden daha düşük irkilme cevabı veren sıçanlar deney dışı bırakıldı.

Uygulanacak prosedür 5 dakika alıştırma ile başlar ve arka ses olarak 70 dB şiddetinde ses tüm ölçüm boyunca devam eder. Bu sırada başka hiçbir uyarı verilmez. Sesli uyarılar beş adet 120 dB şiddetinde irkilme uyarısı ile başlar. Sonrasında uyarın blokları on kere arka arkaya tekrarlanır. Bu blokların her birinde, gene sıralaması her denemede gelişigüzel değişecek olan beş farklı sesli uyarın, gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn arasında değişen) uygulanmaktadır. Bunlar:

- I. 40 milisaniye (ms) süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- II. 20 ms süreli bazal +4 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- III. 20 ms süreli bazal +8 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- IV. 20 ms süreli bazal +16 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- V. Sadece arka-alan sesi (bu uyarın sıçanın kafes içindeki hareketlerinden doğan cevapların kontrol edilmesi içindir).

Son olarak ölçümün başında verilen 5 adet irkilme uyarısı gene gelişigüzel aralıklarla (10-30 saniye) uygulanır ve irkilme yanıtı değerlendirilir. Bu protokol yaklaşık olarak 25 dakika sürmektedir.

Denemelerin sonunda, üç farklı ön uyarın şiddetinin her biri için irkilme şiddetindeki yüzde azalma “önuyarın şiddetine bağlı ön uyarın aracılı inhibisyon” olarak adlandırılır ve her bir ön uyarın şiddeti (bazal +4, +8 ve +16 dB) için şu formülle hesaplanır:

$$\% \text{ ÖUAİ (PPI)} = \left[100 - \frac{\text{Ön Uyaranlı Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ortalaması}}{\text{Ön Uyaransız Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ortalaması}} \right] \times 100$$

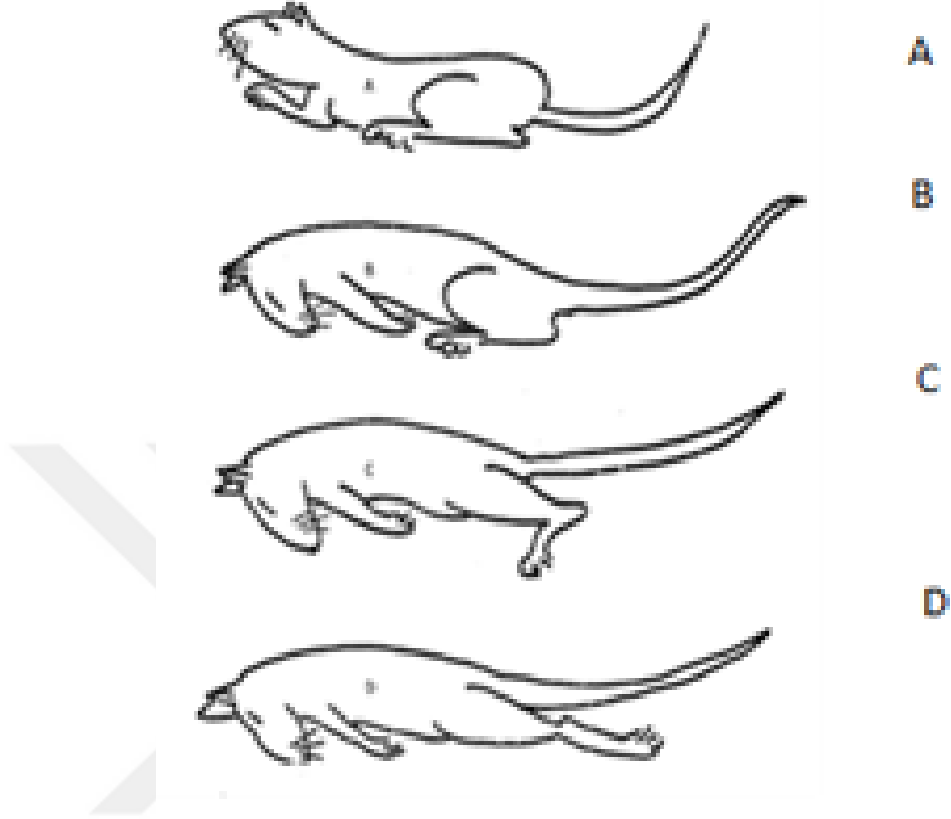
5.8. Doğan Yavrularda PTZ İle İndüklenmiş Epilepsi Nöbet Şiddetlerinin Ve Nöbete Giriş Sürelerinin Ölçülmesi

Pentilentetrazol bir GABA-A reseptör antagonistidir ve ip olarak yüksek dozlarda akut uygulandığında şiddetli epileptik nöbetlere sebep olur (115). Deneysel gruptan doğan bütün yavruların ÖUAİ ölçümleri yapıldıktan 4 gün sonra akut 60 mg/kg tek doz ip PTZ (SigmaAldrich) enjekte edilerek (90) nöbete giriş süreleri ve nöbet şiddetleri not edildi. PTZ ile indüklenmiş nöbetler enjeksiyondan sonra 30 dk boyunca gözlemlendi. Enjeksiyon yapılır yapılmaz kronometre başlatıldı. Nöbete giriş zamanı ilk miyoklonik sarsıntı kabul edildi. Nöbet şiddetini jeneralizeklonik nöbetler ve tonik uzama belirlemektedir. 30 dk boyunca jeneralizeklonik nöbetler ve tonik uzama gözlemlendi ve süresi not edildi (60, 134, 148).

Grand-mal (büyük nöbet) şuurun aniden ve tamamen kaybı ile tonik-klonik hareketlerle belgindir.

- Tonik dönemde kas tonusu yükselir.
- Klonik dönemde kaslarda sertleşme olur.
- Myoklonik nöbette yüz veya ekstremitelerde bir veya birkaç kez gerilmeler olur. Uzun-ritmik gerilmeler görülmez
- Tonik nöbetler sertleşme, klonik nöbetler ise ritmik gerilmeler ile karakterizedir (76).

Bu nöbet tipleri şematik olarak Resim 10'da gösterilmiştir (76).



Resim 10: (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 ekstremitelerde parsiyel tonik ekstensiyon. (D) C'dekinden farklı olarak arka ekstremitelerde tam ekstensiyon olur (76).

PTZ nöbetlerinde skorlama aşağıdaki gibi yapılmaktadır;

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 (50).

Fakat bizim çalışmamızda 30 dk süre içinde nöbetten çıkıp tekrar tekrar nöbete giren denekler olduğu için nöbet skorlaması aşağıdaki gibi güncellenmiştir:

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

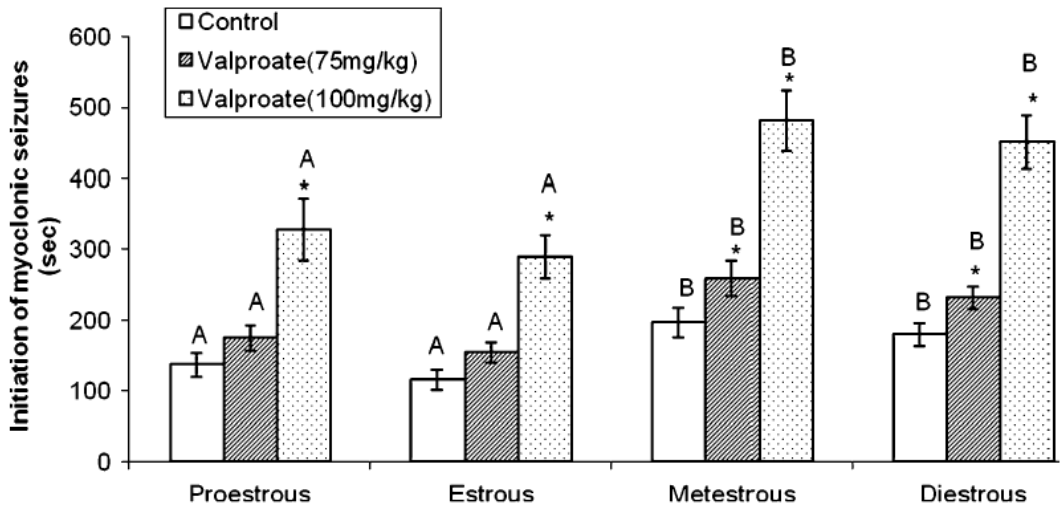
5.9. Dişi Yavrularda PTZ İle İndüklenmiş Epilepsi Nöbet Şiddetlerinin Ve Nöbete Giriş Sürelerinin Ölçülmesi

Dişi sıçanlarla yapılan bir çalışma, valproik asitin (VPA) antiepileptik etkilerinin luteal faz sırasında foliküler fazdan anlamlı şekilde daha belirgin olduğunu ve klonik nöbetlerin başlama zamanını, tonik-klonik nöbetleri, nöbet sürelerini ve ölüm oranını iyileştirdiğini göstermiştir. Yumurtalık steroidleri ve onların metabolitleri MSS'nin organizasyonu ve gelişimi ve sinirsel uyarılabilirliği üzerinde etkileri vardır ve bu nedenle nöbet düzenlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. İlk olarak 1942'de progesteronun antiepileptik etkisi sunulmuştur. Bundan sonra, başka çalışmalar progesteronun sinirsel uyarılabilirliği azaltabildiğini, nöbet eşiğini artırabileceğini ve tutuklanmayı geciktirebileceğini göstermiştir. Östrojenin ise hipokampus ve amigdala nöbet eşiğini azalttıklarından nöbet düzenleme üzerinde ters etkilere sahiptirler ve PTZ'nin neden olduğu kuvvetli nöbetleri kolaylaştırır ve genellikle prokonvülsan olarak kabul edilirler (58, 109).

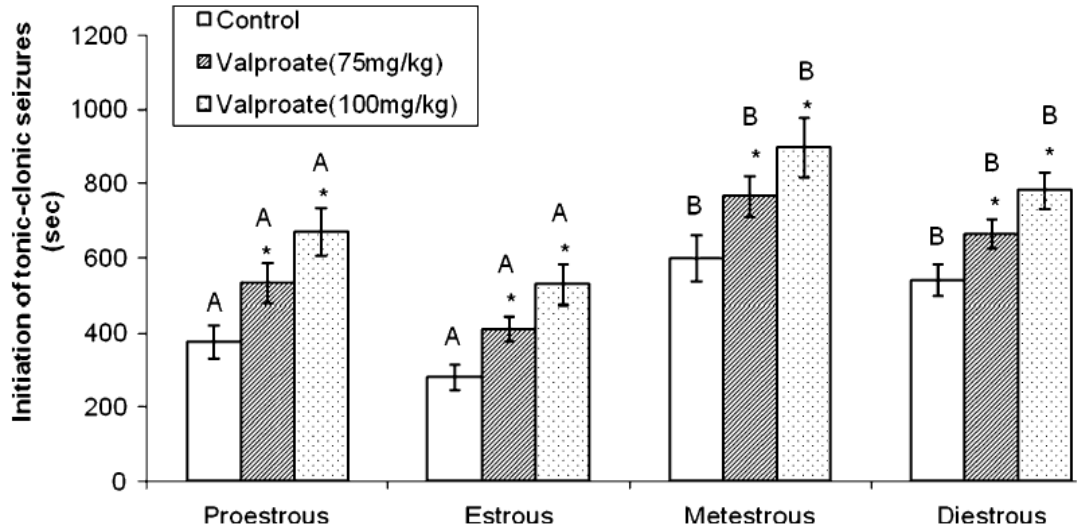
Cinsiyet hormonları östrus dönemi boyunca siklik değişimleri ile vajinal epitelin histolojik görünümünde belirgin farklılıklar oluşturur. Prolaktin, LH ve FSH proöstrus döneminin akşam saatlerinde artmaya başlar. Östradiol düzey metöstrusta artmaya başlar, proöstrusta pik yapar ve östrusta tekrar normal 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 (109, 120).

Kaboutari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla, dişilerde östrus siklusunun metöstrus evresinde, dişilerin erkek sıçanlarla en yakın davranışı gösterdikleri sunulmaktadır. VPA ile yaptıkları epilepsi deneylerinden aldıkları sonuçlara göre dişilerin erkeklerle kıyaslanabilmesi için epilepsi çalışmalarının dişilerde metöstrus evresinde yapılması gerektiği bilinmektedir (58) (Şekil 1,2).



Şekil 1: Miyoklonik nöbetler (58).



Şekil 2: Tonik-klonil nöbetler (58).

Şekil 1 ve şekil 2’de görüldüğü gibi PTZ ile dişi sıçanlarda yapılan epilepsi çalışmalarında dişilerde en iyi sonuçlar metöstrus evresinde görülmektedir. Bundan dolayı dişi yavrular 200-300 gr aralığa ulaştıklarında hem ÖUAİ testleri hem de epilepsi testleri metöstrus evresinde görüldüklerinde yapılmıştır.

Dişi yavrularla çalışmalarda, her sabah 09:00-12:00 arasında vajinal smear yapılmış ve sadece metöstrus evresinde olan sıçanlar deneye alınmıştır (109).

5.9.1. Dişi sıçanlarda östrus siklusu

Fare ve sıçanlarda da insanlardakine benzer şekilde, 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 (120).

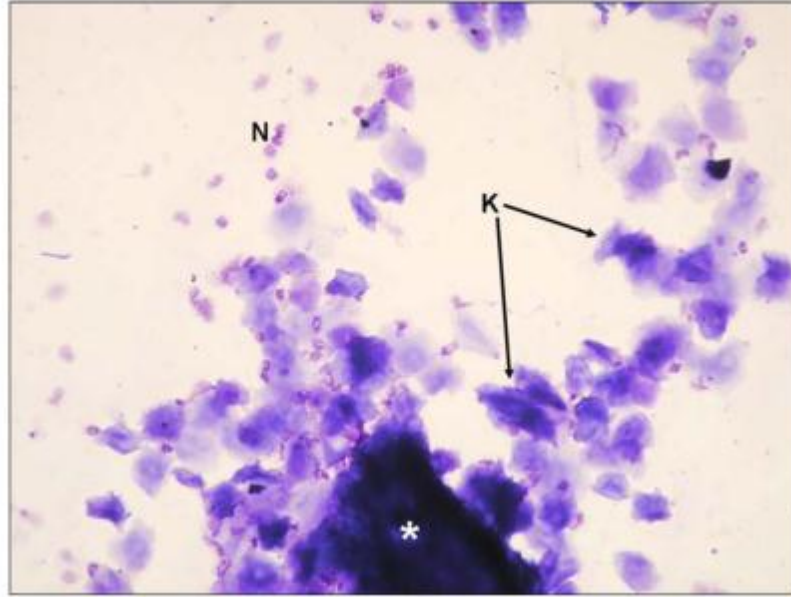
Östrus fazlarının nasıl ayırt edileceği aşağıda belirtilmiştir (110):

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

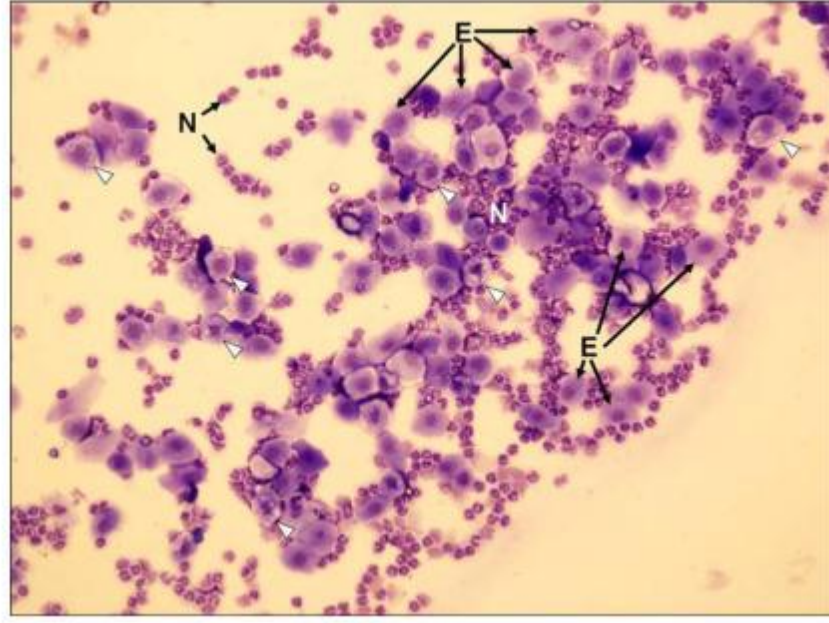
Proöstrus fazı: Vajinal smearde kümeler meydana getirmiş çok sayıda nükleuslu epitel hücresiyle beraber, salgı hücresi yapısına sahip musinöz hücelere rastlanmaktadır.

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

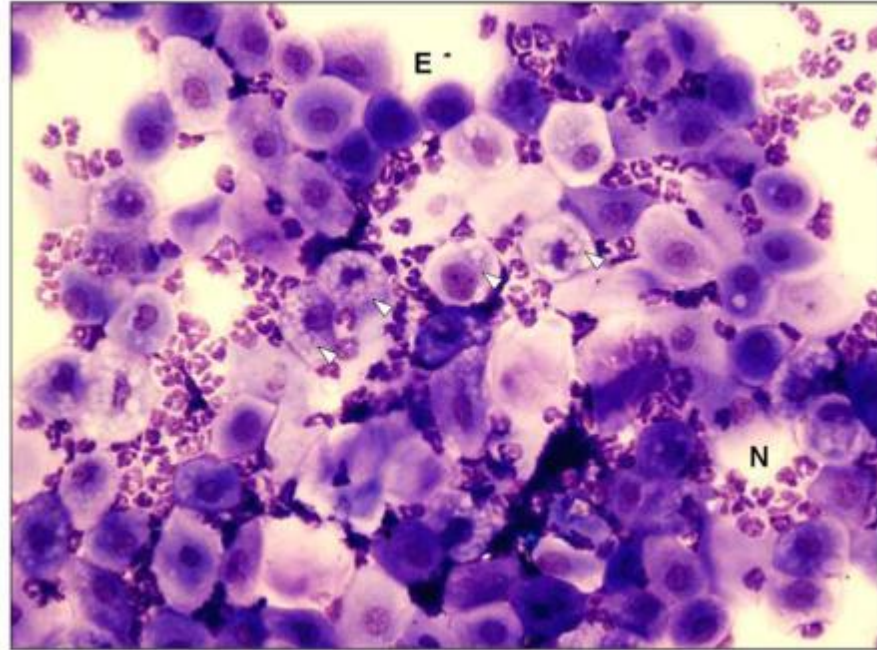
Metöstrus fazı: Erken metöstrus fazında kümeler meydana getirmiş kornifiye hüceler arasında nötrofillerin bulunduğu gözlenmektedir (Resim 11). Dönemin ilerleyen zamanlarında, nükleuslu epitel hüceleri ve nötrofillerin sayısının yükseldiği gözlenmiştir (Resim 12, 13). Ayrıca, çok sayıda sitoplazmik vakuol bulunduran nükleuslu epitel hücelere de çokça rastlanmaktadır.



Resim 11: Metaöstrusun erken döneminde kümeler (*) meydana getirmiş kornifiye hüceler (K) arasında nötrofillerin (N) varlığı görülmektedir. Toludin mavisi: X 200 (110).



Resim 12: 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 (110).



Resim 13: Metöstrus fazının ilerleyen dönemlerinde sayıca fazlaşan vakuollü nükleuslu epitel hücreleri gözlenmektedir. E: Nükleuslu epitel hücresi, N: Nötrofil. Toluidin mavisi: X 400 (110).

5.10. Plazma D Vitamini Düzeylerinin Ölçülmesi

D vitamini eksik yemin kontrolü amaçlı D vitamini eksik beslenen annelerin plazma D vitamini düzeyleri standart diyetle beslenen annelerin plazma D vitamini düzeyleri ile karşılaştırıldı.

D vitamini eksik diyetle beslenen 5 dişinin yavruları 30 günlük olunca ayrılmış ve bu annelerden kalp kanı alındı. Aynı şekilde standart diyetle beslenen annelerinde yavruları 30 günlük olunca ayrılmış ve 6 adet dişiden kalp kanı alındı. Alınan kanlar sitratlı tüplere koyuldu. Tüpler 4500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve plazması ayrıldı. Plazmadaki D vitamini ölçümleri, Agilent 6410B ardışık sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılarak spektrometresi (LC-MS/MS) cihazında sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılarak analiz edildi. Plazmadaki D vitamini düzeyi ng/ml cinsinden hesaplandı.

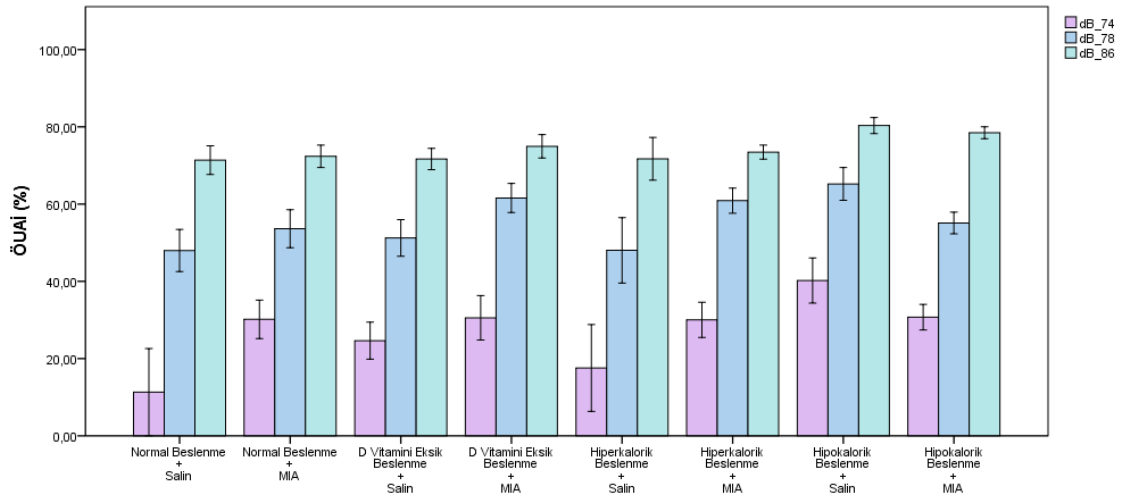
5.11. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi

Elde edilen verilerin istatistiki değerlendirilmesi SPSS bilgisayar istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ÖUAİ değerlendirmelerinde kontrol dışında 2 veya daha fazla grup uygulanması durumunda tek yönlü ANOVA testini izleyen post-hoc Tukey ve Bonferoni testleri kullanılmıştır. Kontrol ile tek bir uygulamanın karşılaştırılmasında ise iki grup arasında karşılaştırma için Student'in T testi kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Erkek Sıçanlarda ÖUAİ Sonuçları

Gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un, her 3 uyaran şiddetinde de ÖUAİ üzerine etkileri Şekil 3'te gösterilmektedir.



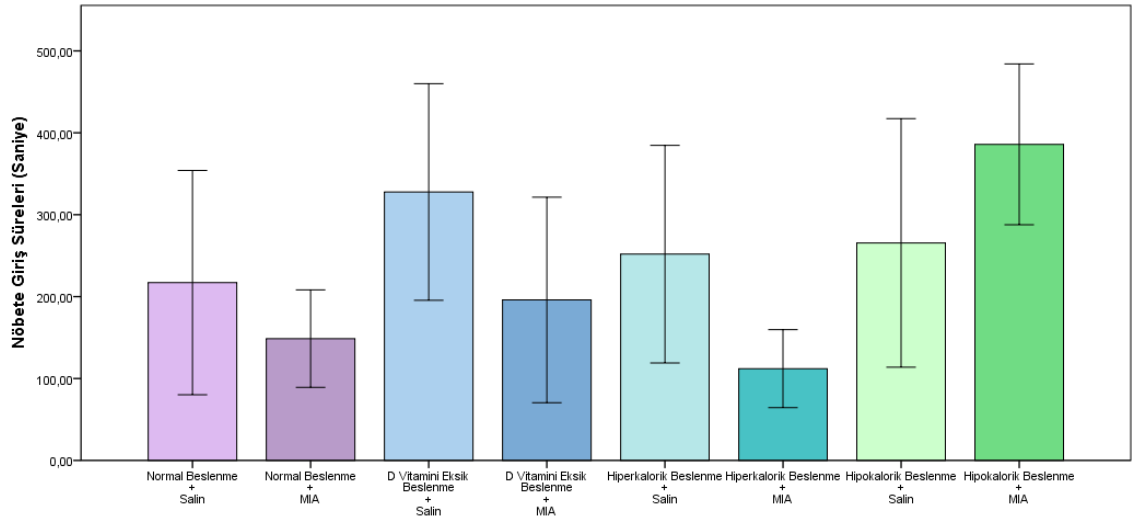
Şekil 3: Doğan erkek yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un ÖUAİ üzerine etkileri.

Şekil 3'te görüldüğü gibi 3 farklı maternal beslenme şeklinin ve MIA'un erkek yavrularda ÖUAİ üzerine anlamlı etkileri olmamıştır.

Tüm gruplar 74 dB ön uyaran şiddetinde anlamlı bir etki oluşturmamıştır [$F(7,110)=1,58$; $p=0,149$, ANOVA test]. 78 ve 86 dB ön uyaran şiddetlerinde de herhangi anlamlı bir fark görülmemiştir [$F(7,110)=1,42$; $p=0,205$ ve $F(7,110)=1,469$; $p=0,186$, ANOVA test] (Şekil 3).

6.2. Erkek Sıçanlarda Epilepsi Nöbeti Giriş Süreleri

PTZ ile indüklenen epilepsi nöbetinde, gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un nöbete giriş süreleri bakımında erkek sıçanlar üzerine etkileri Şekil 4'te gösterilmektedir.



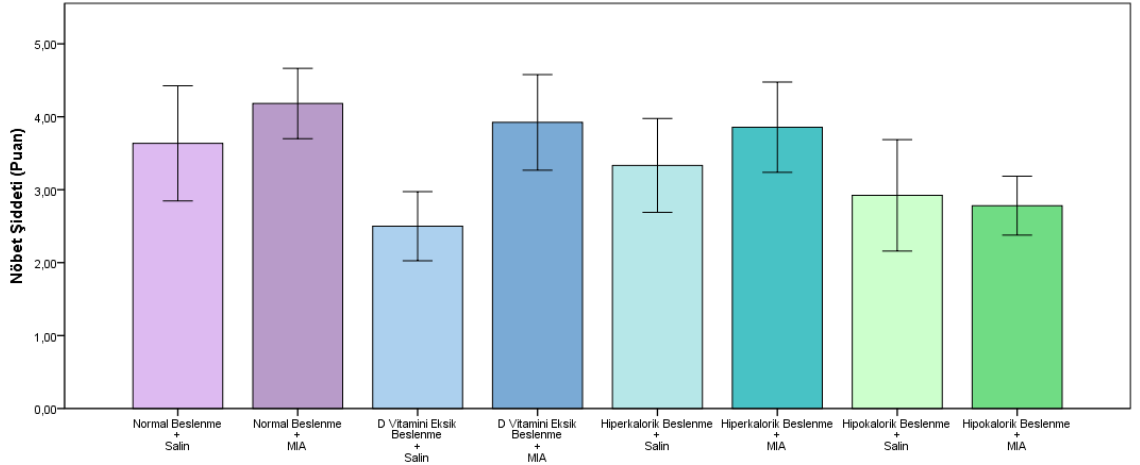
Şekil 4: Doğan erkek yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un epilepsi nöbetine giriş süreleri üzerine etkileri.

Şekil 4'te görüldüğü gibi 3 farklı maternal beslenme şeklinin ve MIA'un erkek yavrularda PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbeti giriş süreleri üzerine anlamlı etkileri olmamıştır.

Tüm gruplar epilepsi nöbeti giriş sürelerinde anlamlı bir etki oluşturmamıştır [F(7,125)= 0,837; p= 0,559, ANOVA test] (Şekil 4).

6.3. Erkek Sıçanlarda Epilepsi Nöbet Şiddetleri

PTZ ile indüklenen epilepsi nöbetinde, gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un nöbet şiddetleri bakımında erkek sıçanlar üzerine etkileri Şekil5'te gösterilmektedir.



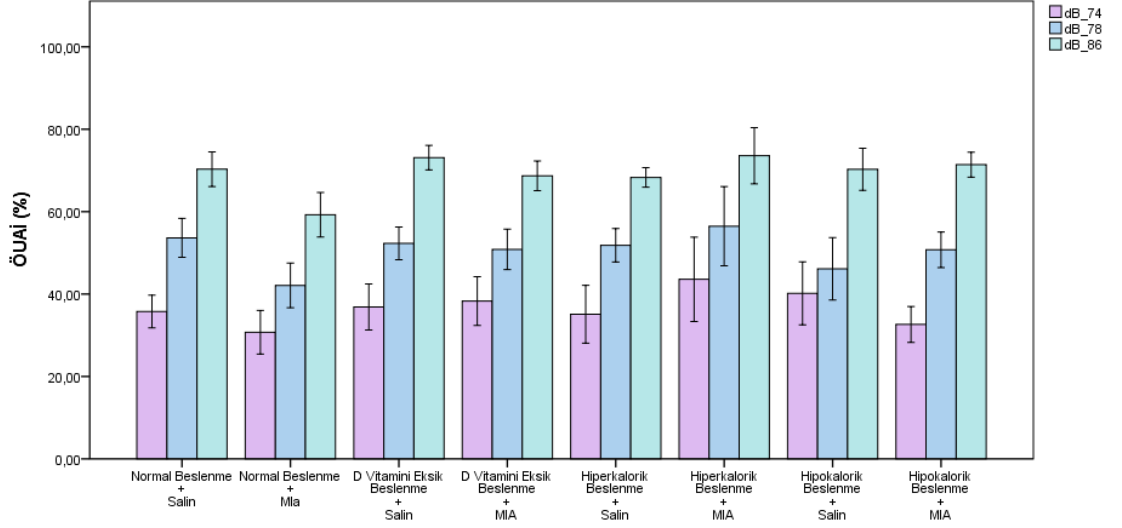
Şekil 5: Doğan erkek yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un epilepsi nöbet şiddeti üzerine etkileri.

Şekil 5'te görüldüğü gibi 3 farklı maternal beslenme şeklinin ve MIA'un erkek yavrularda PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbeti şiddeti üzerine anlamlı etkileri olmamıştır.

Tüm gruplar epilepsi nöbet şiddeti üzerine anlamlı bir etki oluşturmamıştır [$F(7,125)=1,280$; $p=0,266$, ANOVA test] (Şekil 5).

6.4. Dişi Sıçanlarda ÖUAI Sonuçları

Gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un, her 3 uyaran şiddetinde de ÖUAI üzerine etkileri Şekil 6'da gösterilmektedir.



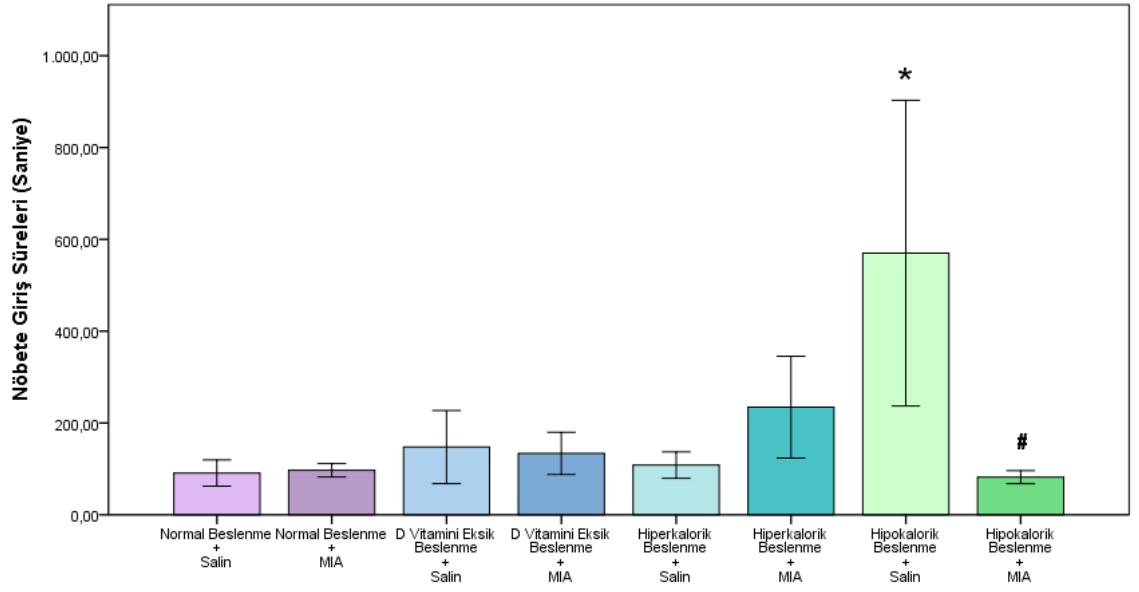
Şekil 6: Doğan dişi yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un ÖUAI üzerine etkileri.

Şekil 6'da görüldüğü gibi 3 farklı maternal beslenme şeklinin ve MIA'un dişi yavrularda ÖUAI üzerine anlamlı etkileri olmamıştır.

Tüm gruplar 74 dB ön uyaran şiddetinde anlamlı bir etki oluşturmamıştır [$F(7,98)=0,424$; $p=0,885$, ANOVA test]. 78 ve 86 dB ön uyaran şiddetlerinde de herhangi anlamlı bir fark görülmemiştir [$F(7,98)=0,721$; $p=0,654$ ve $F(7,98)=1,307$; $p=0,255$, ANOVA test] (Şekil 6).

6.5. Dişi Sıçanlarda Epilepsi Nöbeti Giriş Süreleri

PTZ ile indüklenen epilepsi nöbetinde, gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un nöbete giriş süreleri bakımında dişi sıçanlar üzerine etkileri Şekil 7'de gösterilmektedir.



Şekil 7: Doğan dişi yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un epilepsi nöbetine giriş süreleri üzerine etkileri (* $p < 0,05$, ANOVA test; # $p < 0,05$ ANOVA test).

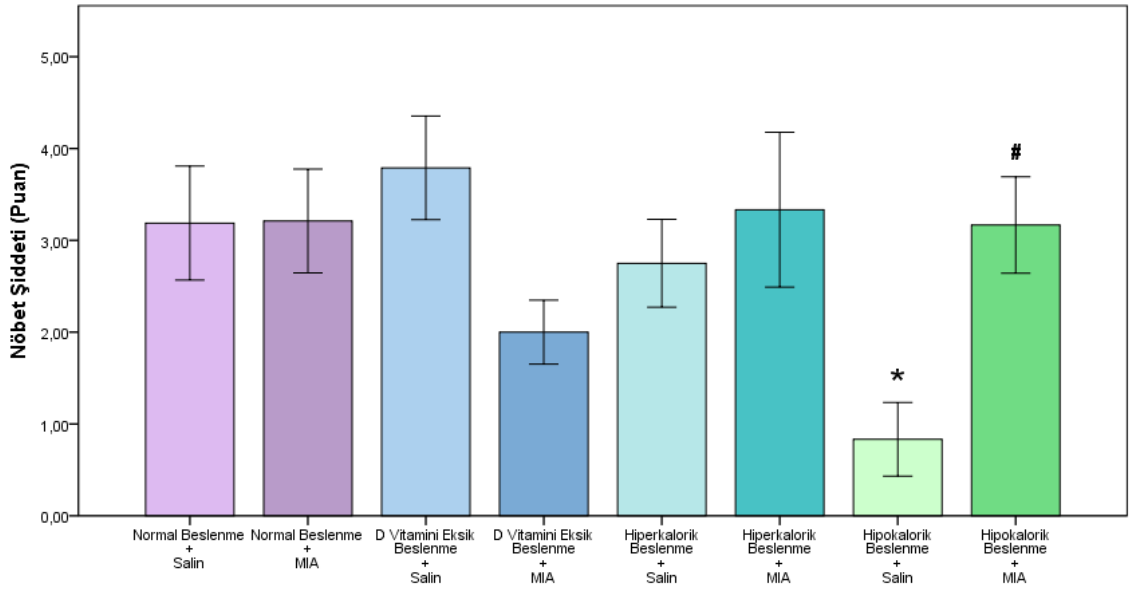
Şekil 7'de görüldüğü gibi hipokalorik beslenme gruplarında nöbete giriş süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar vardır [$F(7,70) = 2,274$; $p = 0,38$, ANOVA test].

Gebelikte hipokalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi yavrularında nöbete giriş süreleri gebelikte normal beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi yavrularına göre anlamlı şekilde yükselmiştir ($p = 0,017$, Tukey testi) (Şekil 7).

Gebelikte hipokalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin diş yavrularında nöbete giriş süreleri hipokalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin yavrularına göre anlamlı oranda kısalmıştır, ayrıca hipokalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin yavrularında normal beslenen ve MIA oluşturulan annelerin yavrularına nöbet şiddetleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla; $p= 0,011$, Tukey test; $p= 1,00$, Tukey test) (Şekil 7).

6.6. Diş Sıçanlarda Epilepsi Nöbet Şiddetleri

PTZ ile indüklenen epilepsi nöbetinde, gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un nöbet şiddetleri bakımında diş sıçanlar üzerine etkileri Şekil 8'de gösterilmektedir.



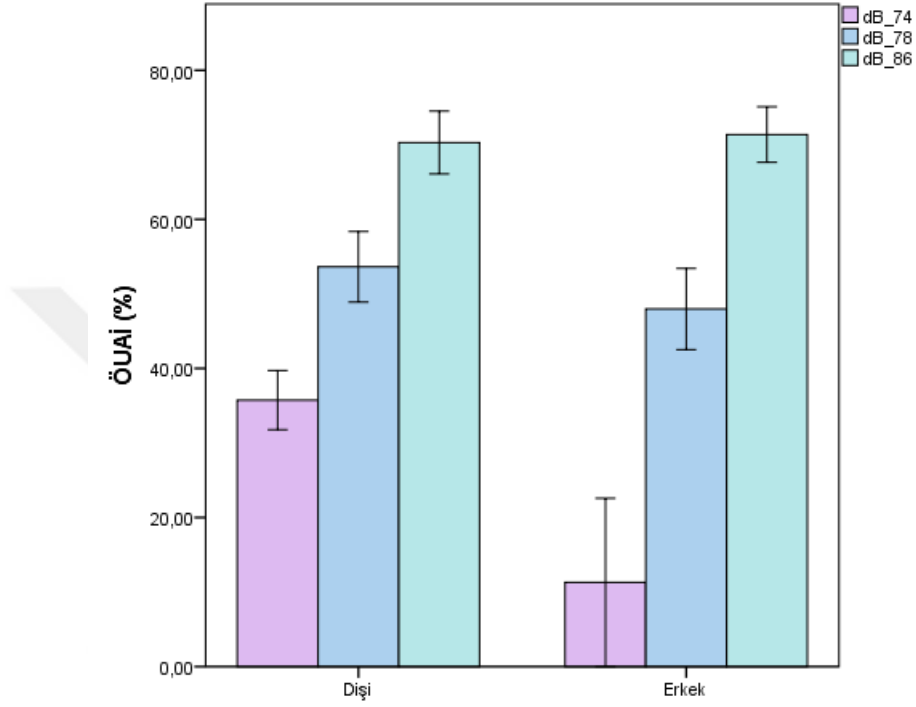
Şekil 8: Doğan diş yavrularda gebelikte D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ve MIA'un epilepsi nöbet şiddeti üzerine etkileri (* $p<0,05$, Student's T test; # $p<0,05$ Student's T test).

Gebelikte hipokalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi yavrularında nöbet şiddetleri gebelikte normal beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi yavrularına göre anlamlı şekilde düşmüştür ($p= 0,005$, Student's T testi) (şekil 8).

Gebelikte hipokalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi yavrularında nöbet şiddetleri hipokalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin yavrularına göre anlamlı oranda yüksektir, ayrıca hipokalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin yavrularında normal beslenen ve MIA oluşturulan annelerin yavrularına nöbet şiddetleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla; $p= 0,002$, Student's T test; $p= 0,955$, Student's T test) (şekil 8).

6.7. Dişi ve Erkek Yavrular Arasında ÖUAI Sonuçları

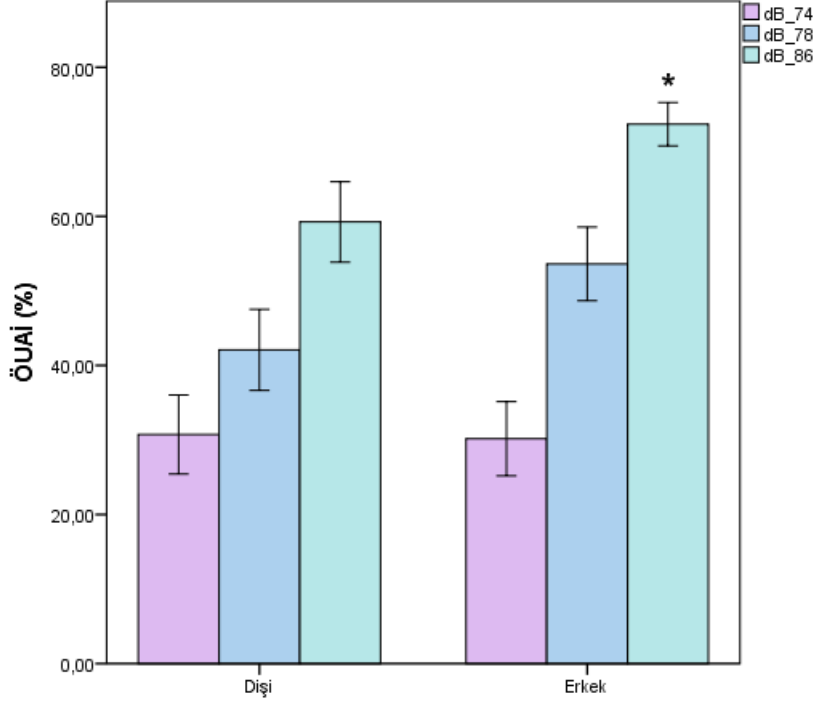
6.7.1. Normal beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları



Şekil 9: Normal Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları.

Şekil 9’da görüldüğü gibi gebelikte normal beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında ÖUAI testinde hiçbir ön uyaran şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p = 0,077$, $p = 0,474$, $p = 0,870$, Student’s T test).

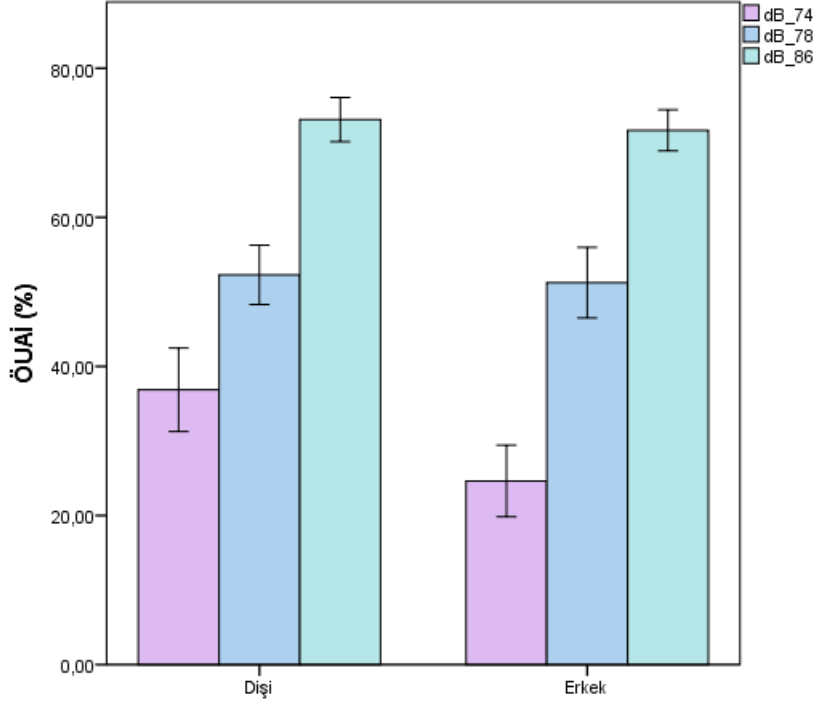
6.7.2. Normal beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları



Şekil 10: Normal Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları (* $p < 0,044$, Student's T testi).

Şekil 10'da görüldüğü gibi gebelikte normal beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında ÖUAI testinde, 74 ve 78 dB ön uyarın şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p = 0,938$, $p = 0,126$, Student's T test). Ancak 86 dB ön uyarın şiddetinde erkek yavrular anlamlı iyileşme görülmektedir ($p = 0,40$, Student's T test).

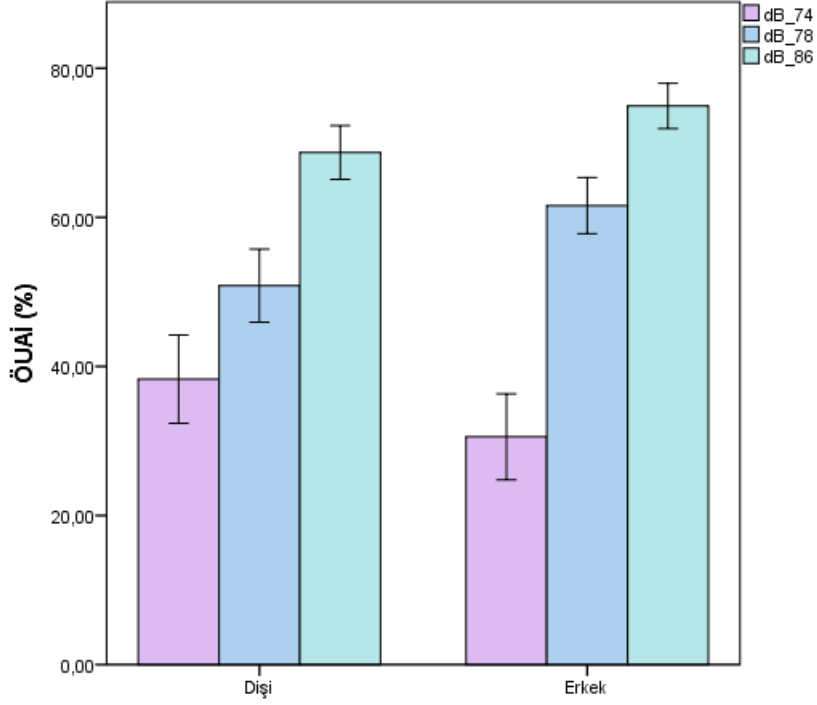
6.7.3. D vitamini eksik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları



Şekil 11: D Vitamini Eksik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları.

Şekil 11’de görüldüğü gibi gebelikte D vitamini eksik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında ÖUAI testinde hiçbir ön uyarın şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p= 0,111$, $p= 0,866$, $p= 0,728$, Student’s T test).

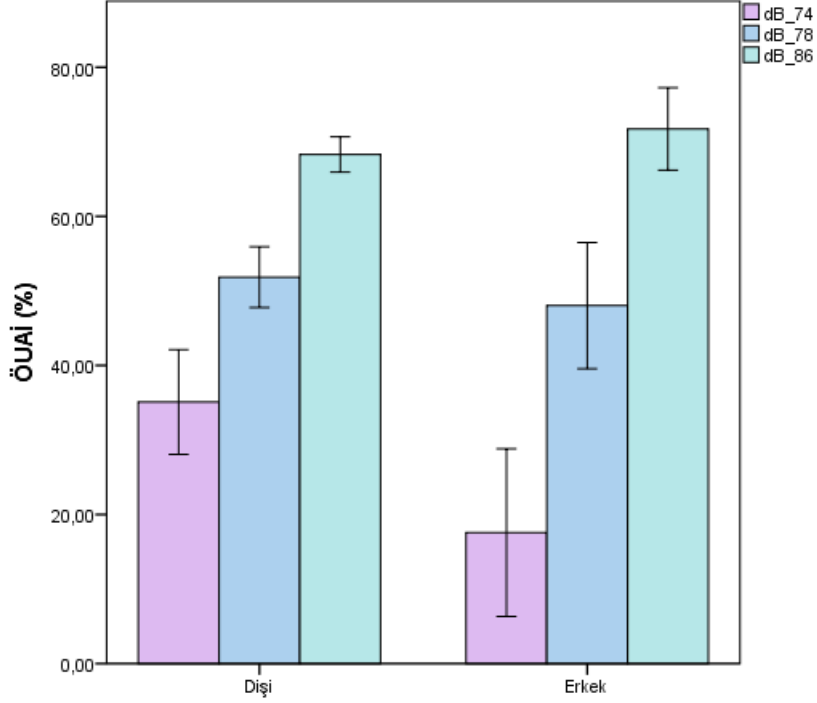
6.7.4. D vitamini eksik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları



Şekil 12: D Vitamini Eksik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.

Şekil 12’de görüldüğü gibi gebelikte D vitamini eksik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında ÖUAİ testinde hiçbir ön uyarın şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p= 0,377$, $p= 0,122$, $p= 0,226$, Student’s T test).

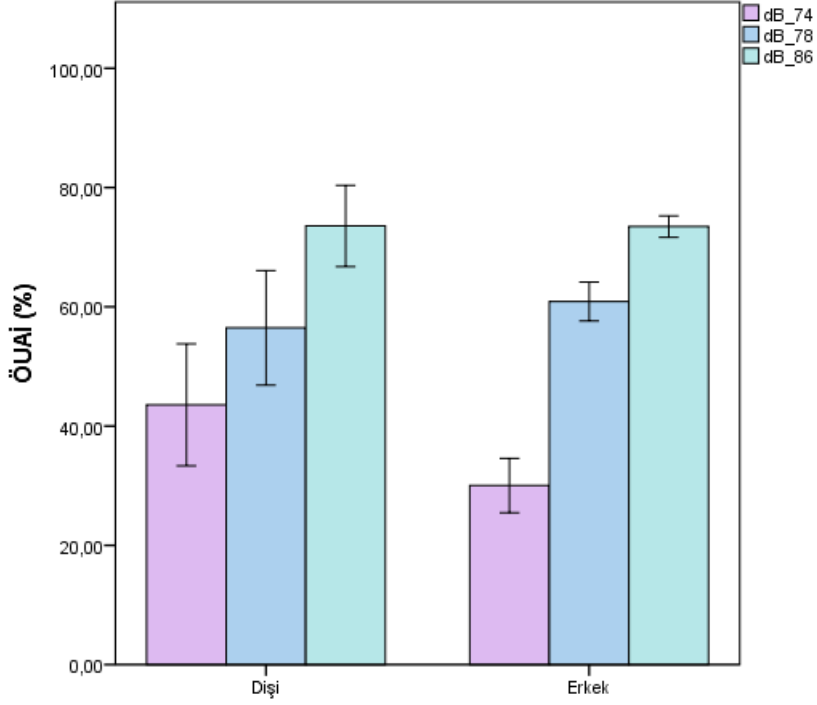
6.7.5. Hiperkalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları



Şekil 13: Hiperkalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları.

Şekil 13'te görüldüğü gibi gebelikte hiperkalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında ÖUAI testinde hiçbir ön uyarın şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p= 0,385$, $p= 0,691$, $p= 0,723$, Student's T test).

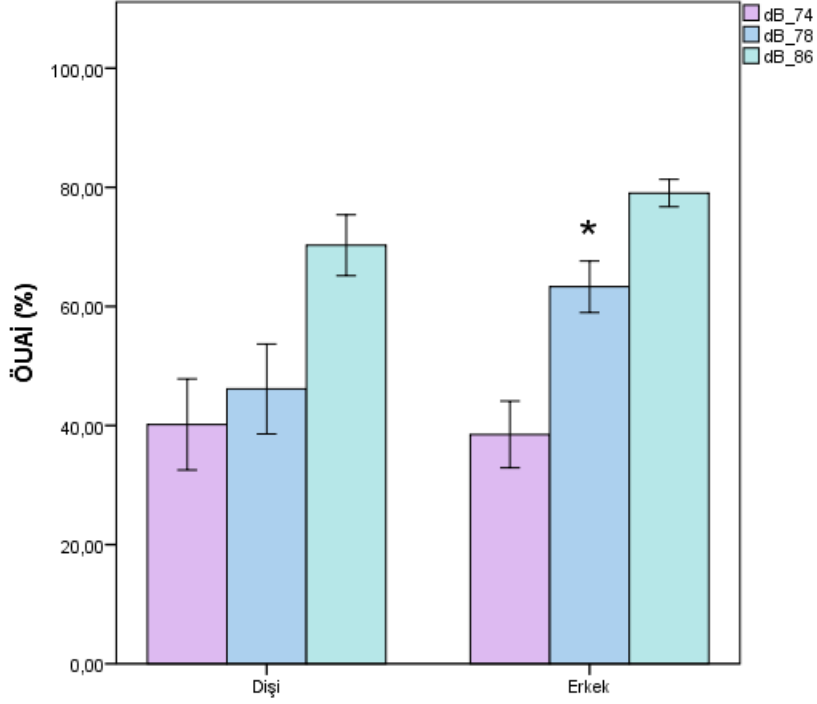
6.7.6. Hiperkalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları



Şekil 14: Hiperkalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ sonuçları.

Şekil 14'te görüldüğü gibi gebelikte hiperkalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında ÖUAİ testinde hiçbir ön uyaran şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p= 0,178$, $p= 0,675$, $p= 0,987$, Student's T test).

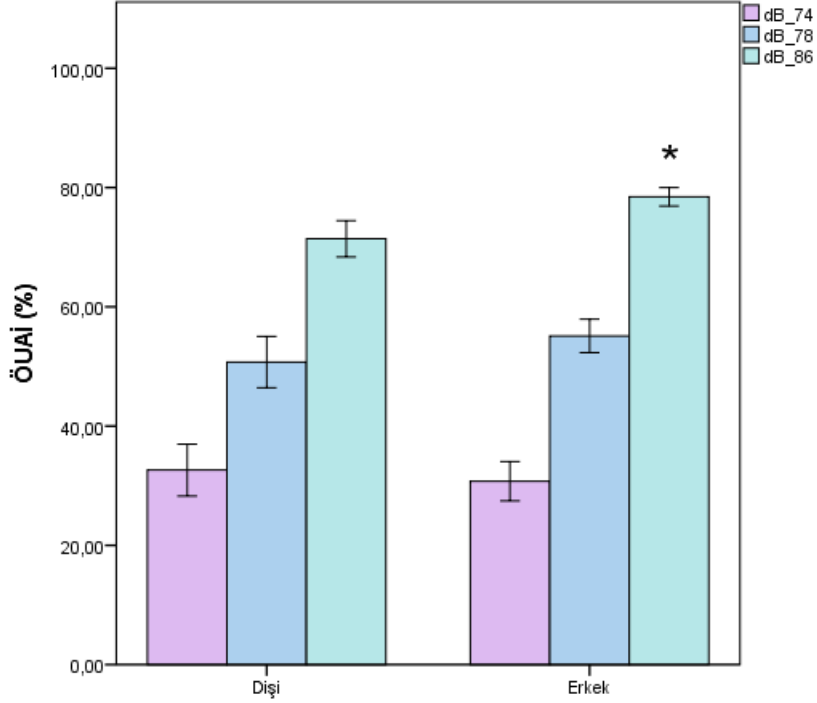
6.7.7. Hipokalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları



Şekil 15: Hipokalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları (* p<0,05, Student's T test).

Şekil 15'te görüldüğü gibi gebelikte hipokalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında ÖUAI testinde, 74 ve 86 dB ön uyarın şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p= 0,858, p= 0,097, Student's T test). Ancak 78 dB ön uyarın şiddetinde erkek yavrular anlamlı iyileşme görülmektedir (p= 0,049, Student's T test).

6.7.8. Hipokalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları

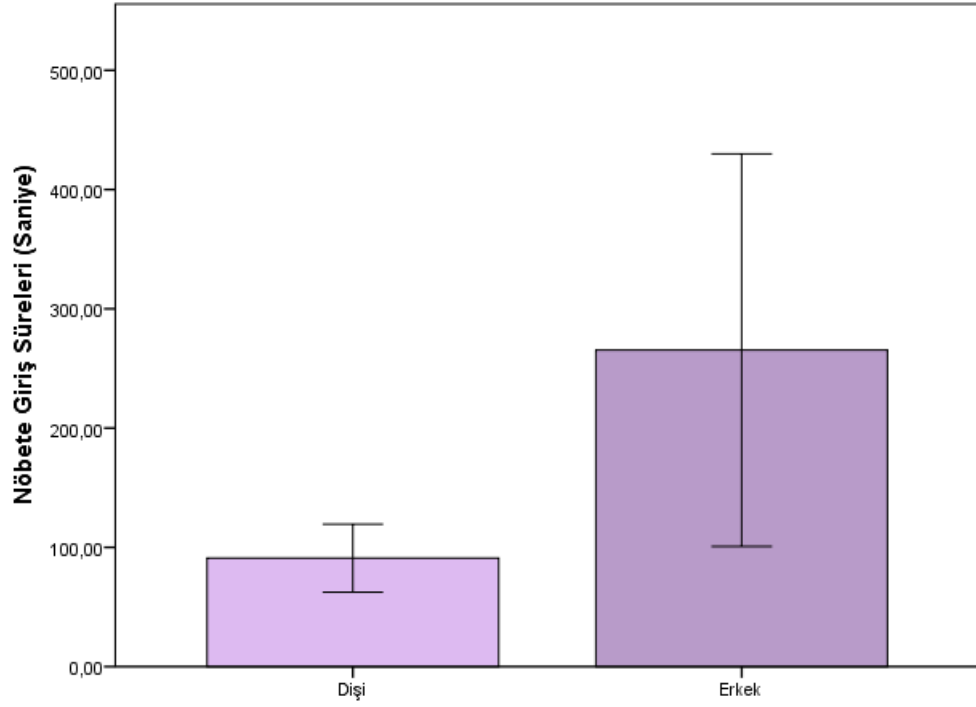


Şekil 16: Hipokalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAI sonuçları (* p<0,05, Student's T test).

Şekil 16'da görüldüğü gibi gebelikte hipokalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında ÖUAI testinde, 74 ve 78 dB ön uyarın şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p= 0,731, p= 0,380, Student's T test). Ancak 86 dB ön uyarın şiddetinde erkek yavrular anlamlı iyileşme görülmektedir (p= 0,026, Student's T test).

6.8. Dişi ve Erkek Yavrular Arasında Nöbete Giriş Süreleri Sonuçları

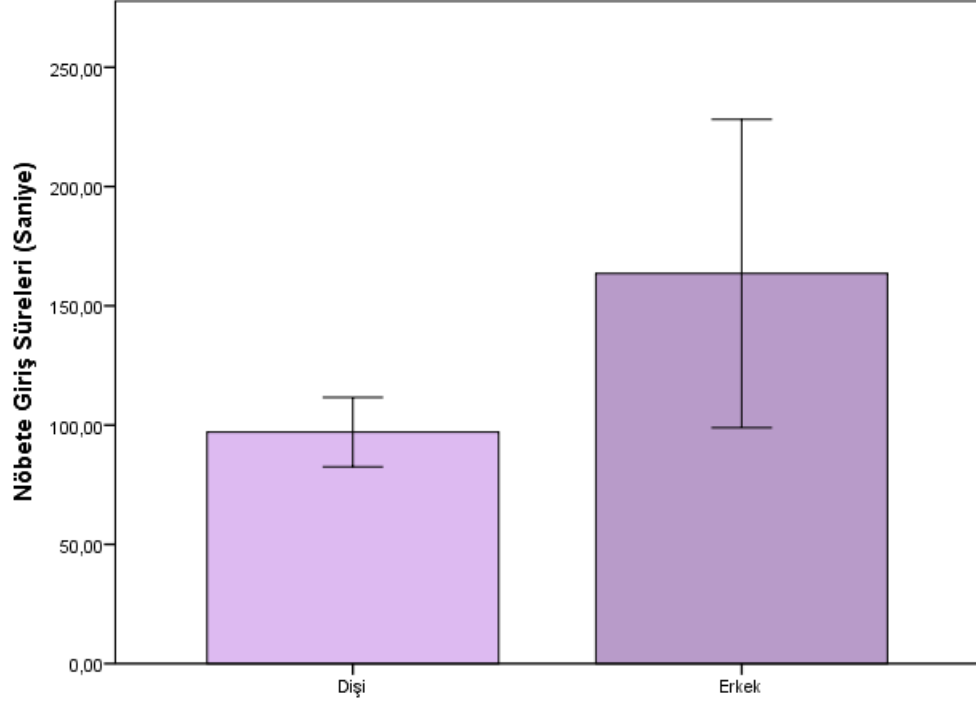
6.8.1. Normal beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları



Şekil 17: Normal Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.

Şekil 17’de görüldüğü gibi gebelikte normal beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbetine giriş sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,264$, Student’s T testi).

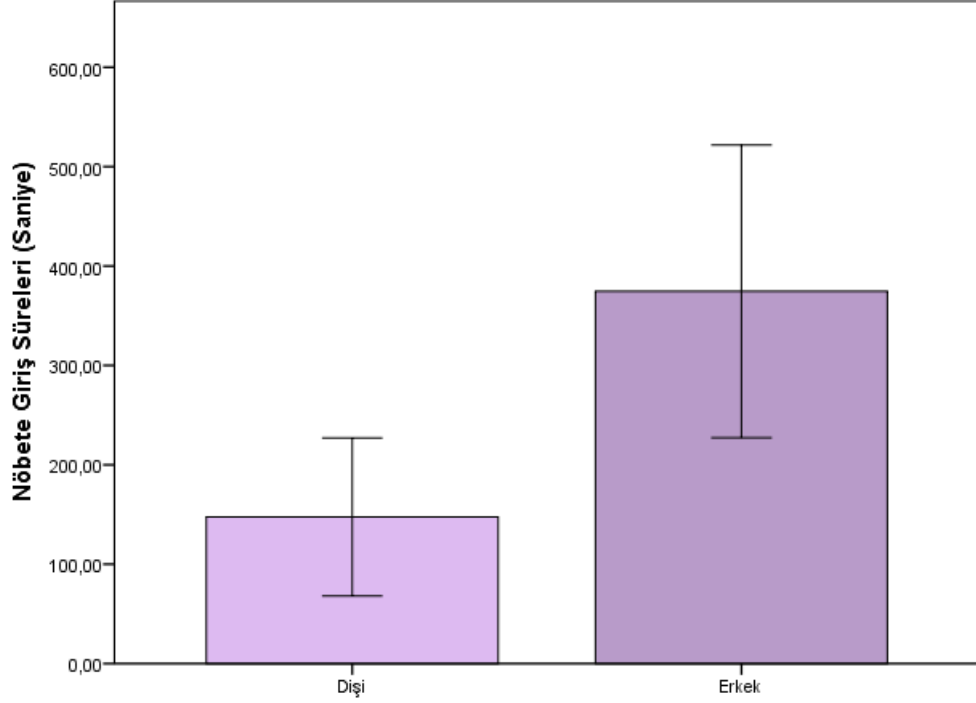
6.8.2. Normal beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları



şekil 18: Normal Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.

şekil 18’de görüldügü gibi gebelikte normal beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbetine giriş sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,439$, Student’s T testi).

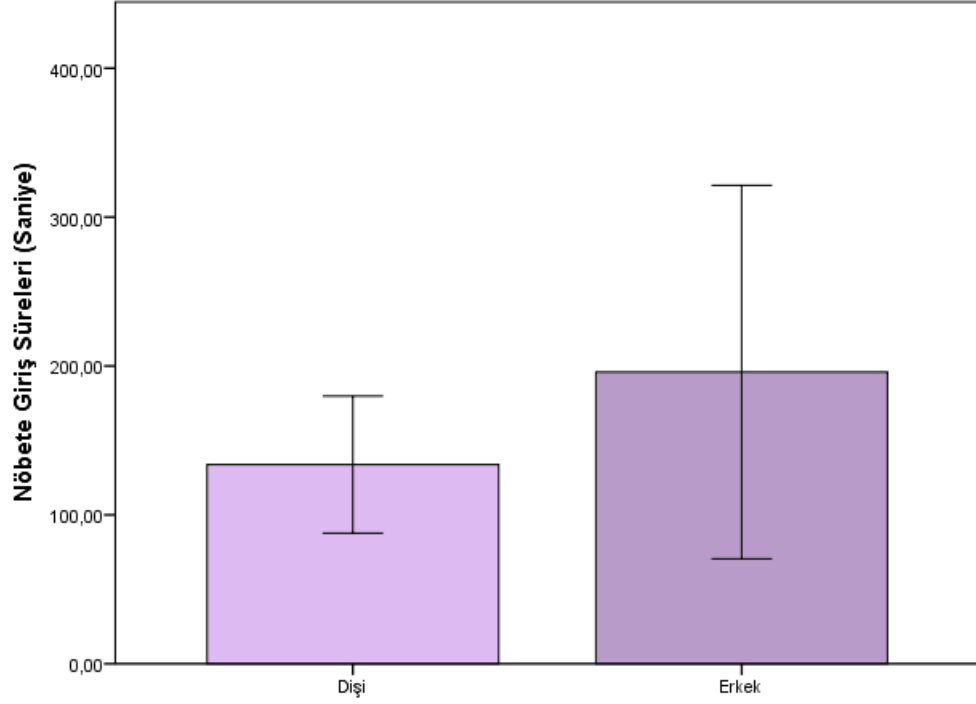
6.8.3. D vitamini eksik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları



şekil 19: D Vitamini Eksik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.

şekil 19'da görüldügü gibi gebelikte D vitamini eksik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbetine giriş sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,19$, Student's T testi).

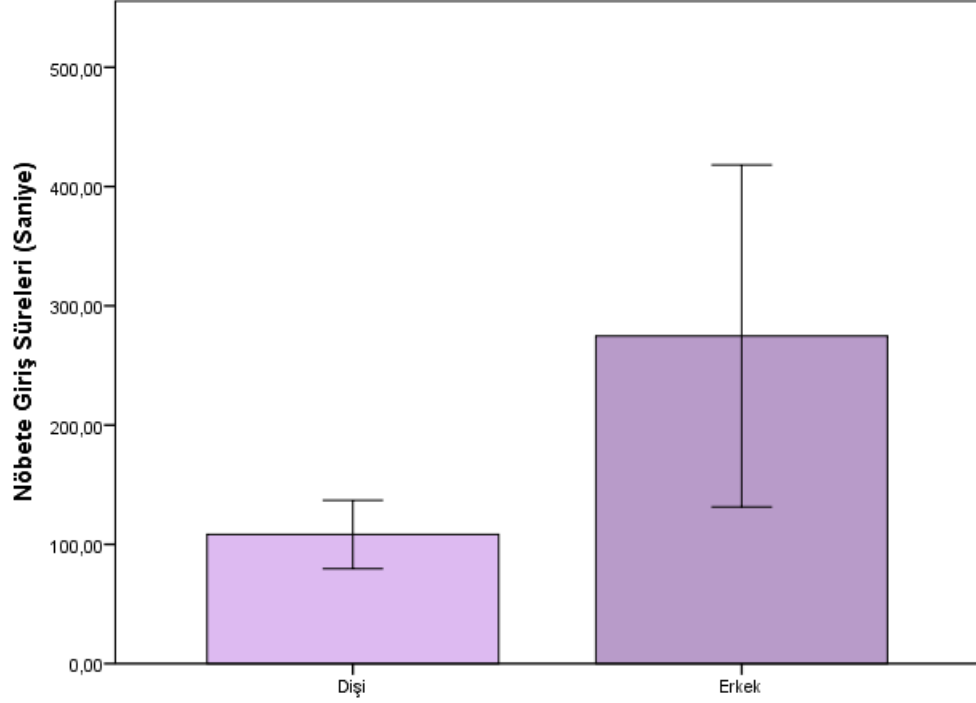
6.8.4. D vitamini eksik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları



şekil 20: D Vitamini Eksik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.

şekil 20’de görüldügü gibi gebelikte D vitamini eksik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbetine giriş sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,657$, Student’s T testi).

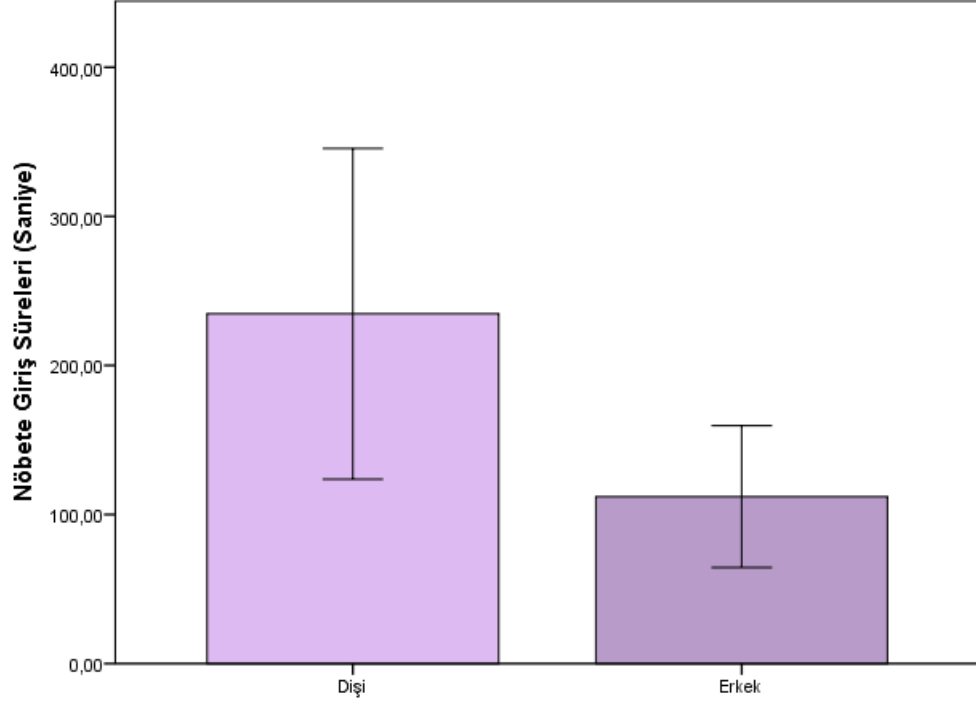
6.8.5. Hiperkalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları



Şekil 21: Hiperkalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.

Şekil 21’de görüldüğü gibi gebelikte hiperkalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbetine giriş sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,507$, Student’s T testi).

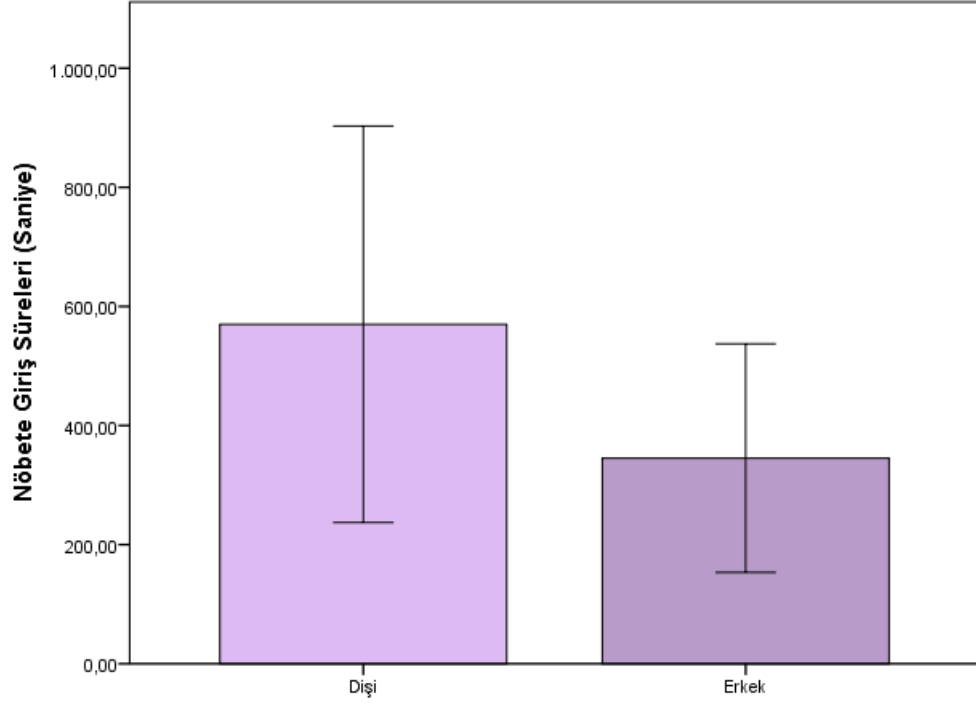
6.8.6. Hiperkalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları



şekil 22: Hiperkalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.

şekil 22’de görüldüğü gibi gebelikte hiperkalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbetine giriş sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,248$, Student’s T testi).

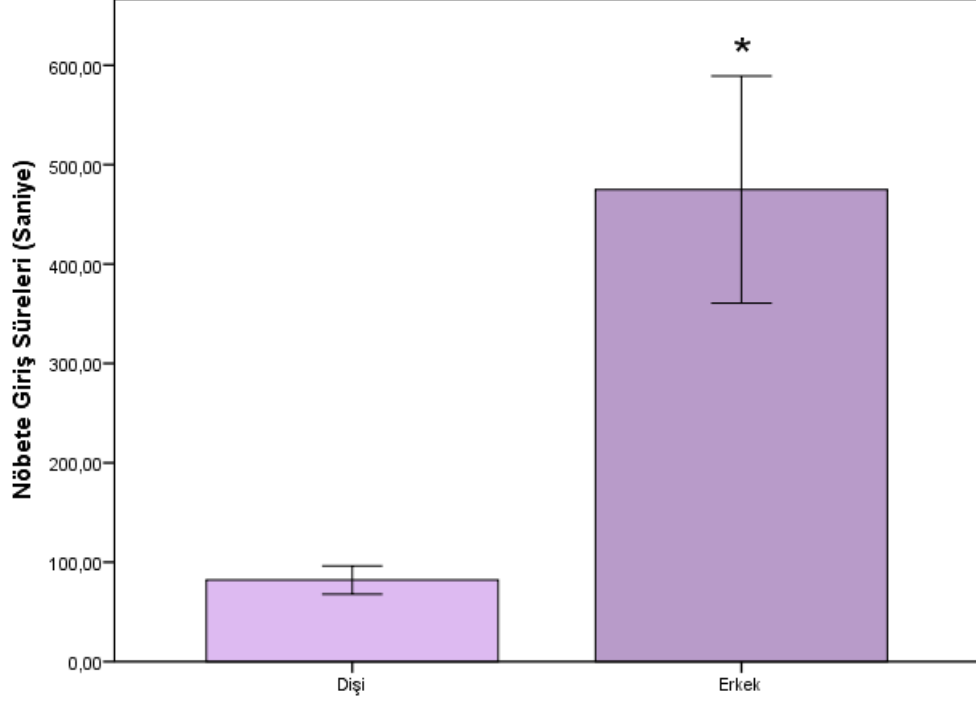
6.8.7. Hipokalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları



Şekil 23: Hipokalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları.

Şekil 23'te görüldüğü gibi gebelikte hipokalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbetine giriş sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,582$, Student's T testi).

6.8.8. Hipokalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları

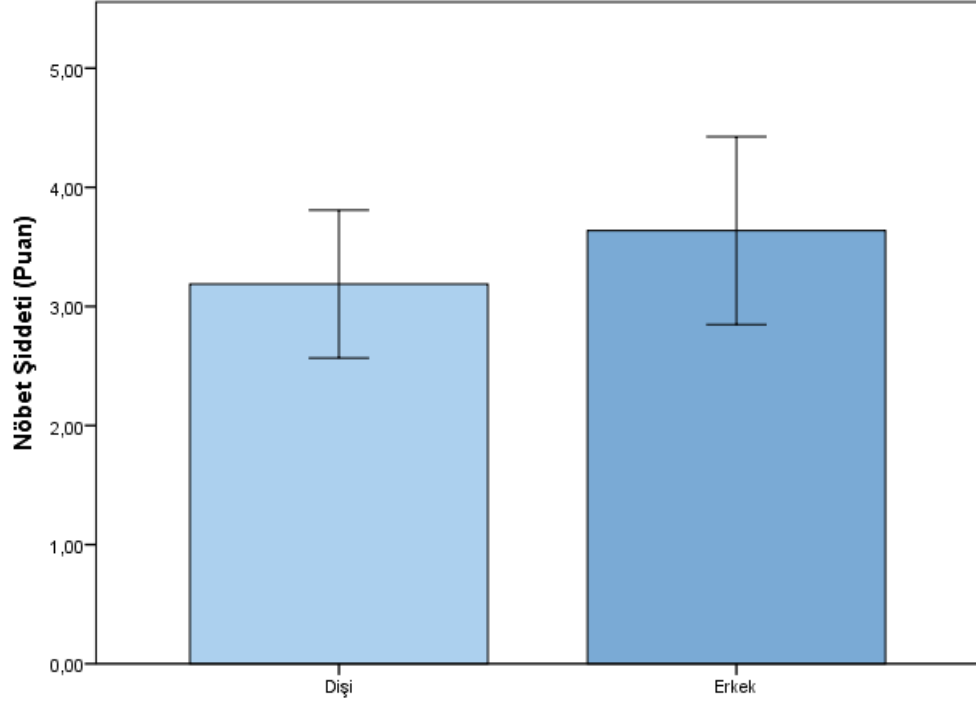


Şekil 24: Hipokalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş süreleri sonuçları (* $p < 0,05$, Student's T test).

Şekil 24'te görüldüğü gibi gebelikte hipokalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbetine giriş süreleri erkek yavrularda biraz daha uzamıştır ($p = 0,002$, Student's T testi).

6.9. Dişi ve Erkek Yavrular Arasında Nöbet Şiddetleri Sonuçları

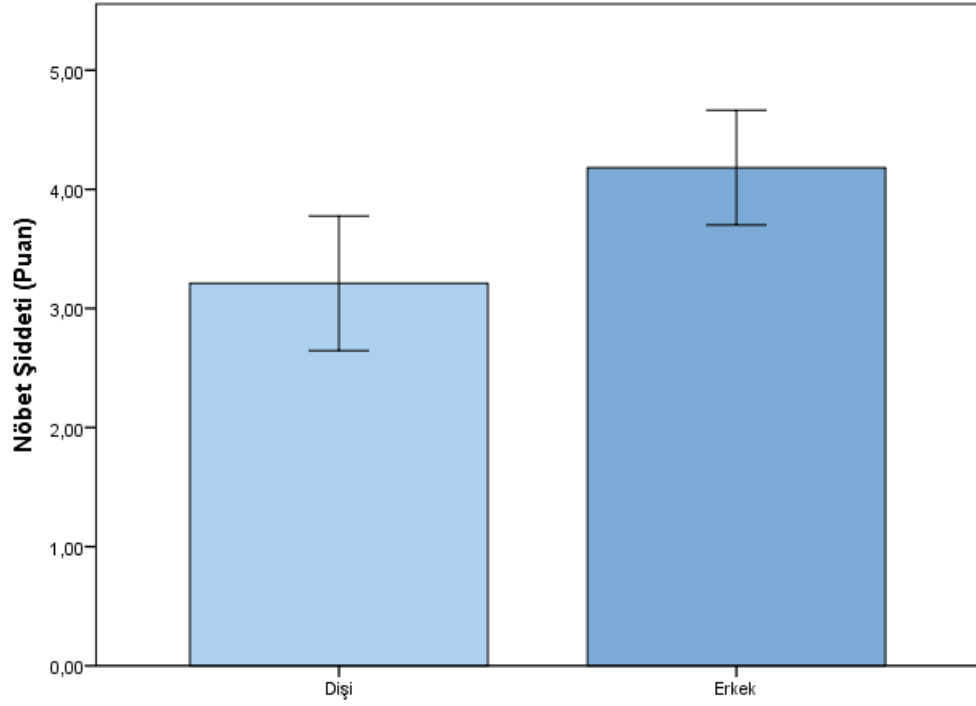
6.9.1. Normal beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları



Şekil 25: Normal Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.

Şekil 25'te görüldüğü gibi gebelikte normal beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbet şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,659$, Student's T testi).

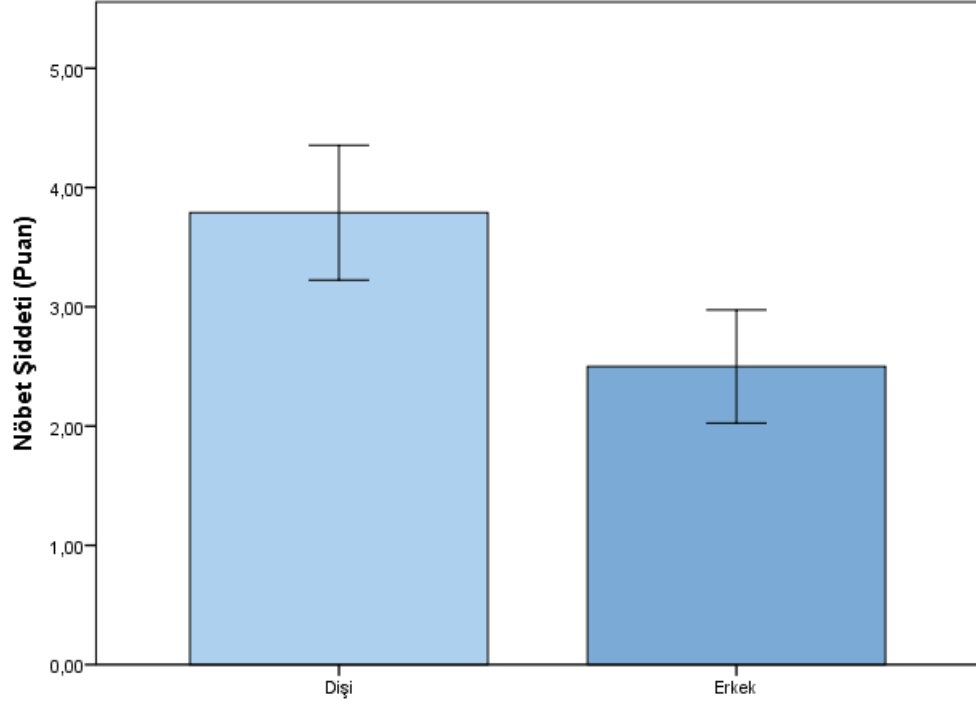
6.9.2. Normal beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları



Şekil 26: Normal Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.

Şekil 26’da görüldüğü gibi gebelikte normal beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbet şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,196$, Student’s T testi).

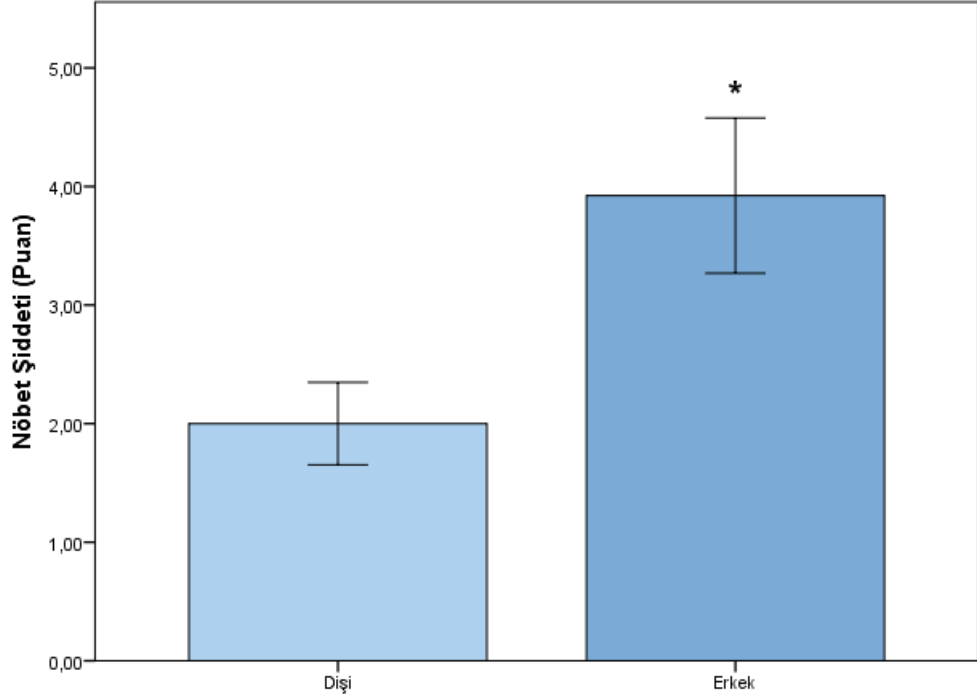
6.9.3. D vitamini eksik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları



şekil 27: D Vitamini Eksik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.

şekil 27’de görüldüğü gibi gebelikte D vitamini eksik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbet şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,097$, Student’s T testi).

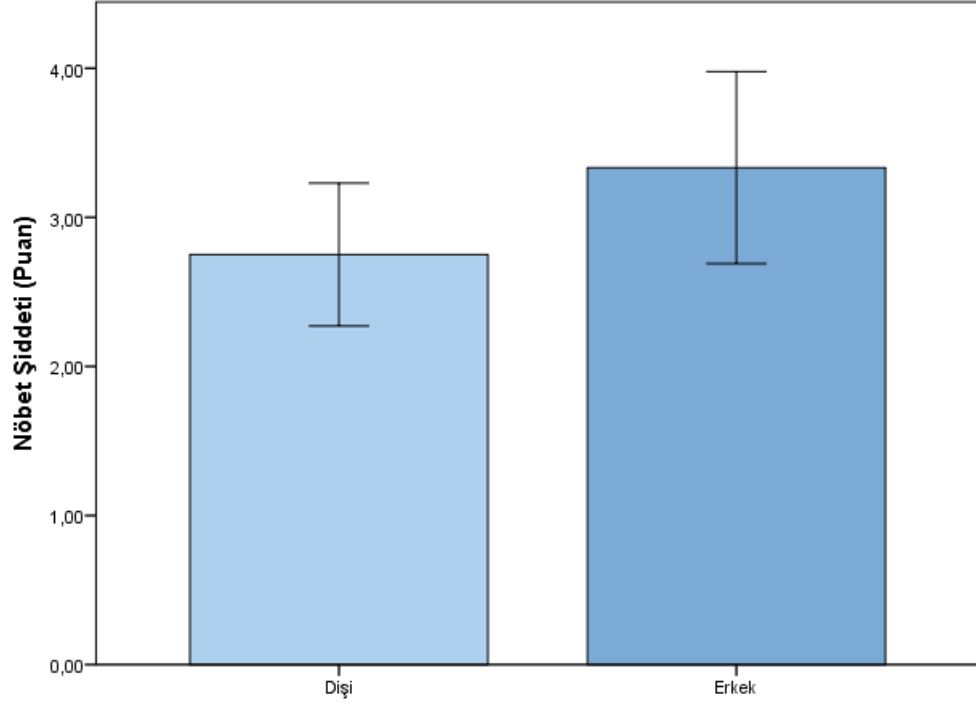
6.9.4. D vitamini eksik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları



Şekil 28: D Vitamini Eksik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları (* $p < 0,05$, Student's T testi).

Şekil 28'de görüldüğü gibi gebelikte D vitamini eksik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında erkek yavrular daha şiddetli nöbete girmişlerdir ($p = 0,018$, Student's T testi).

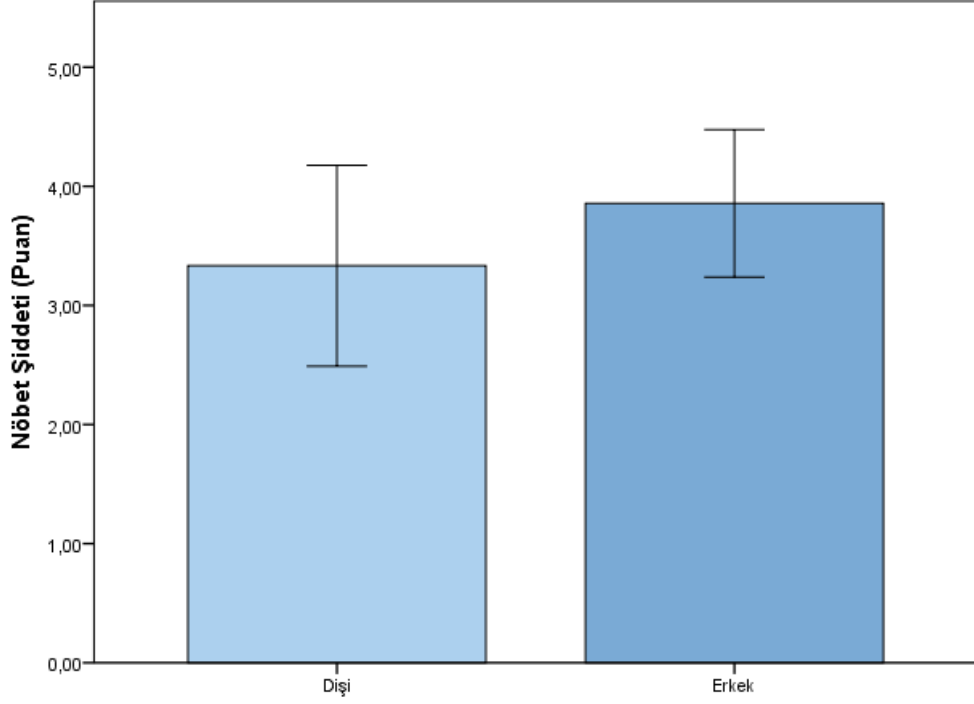
6.9.5. Hiperkalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları



şekil 29: Hiperkalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.

şekil 29'da görüldüğü gibi gebelikte hiperkalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbet şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,626$, Student's T testi).

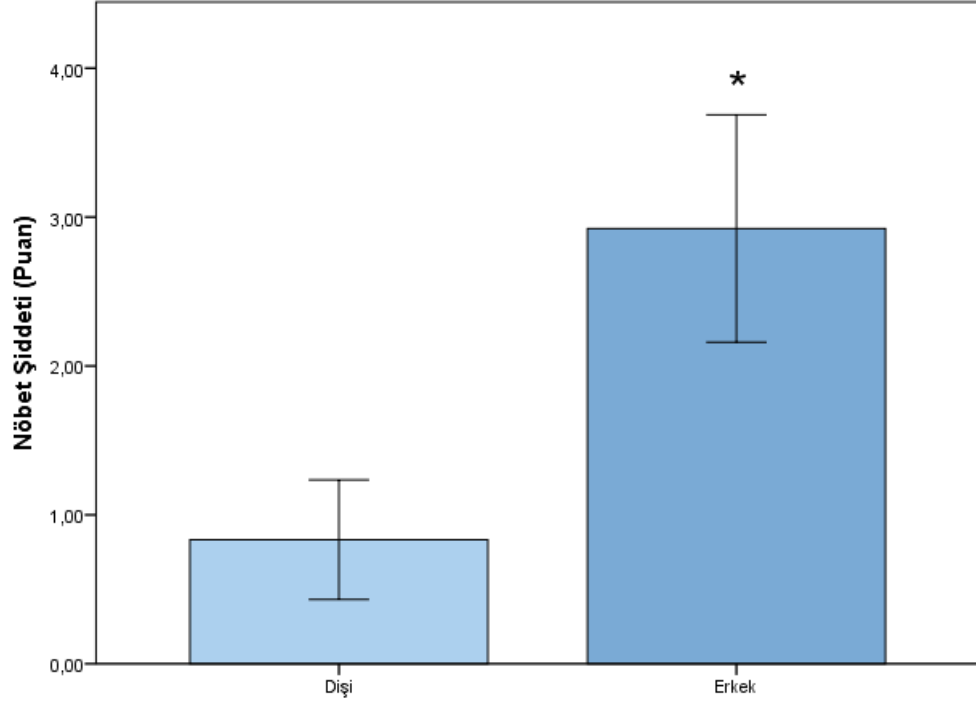
6.9.6. Hiperkalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları



şekil 30: Hiperkalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.

şekil 30'da görüldüğü gibi gebelikte hiperkalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbet şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,639$, Student's T testi).

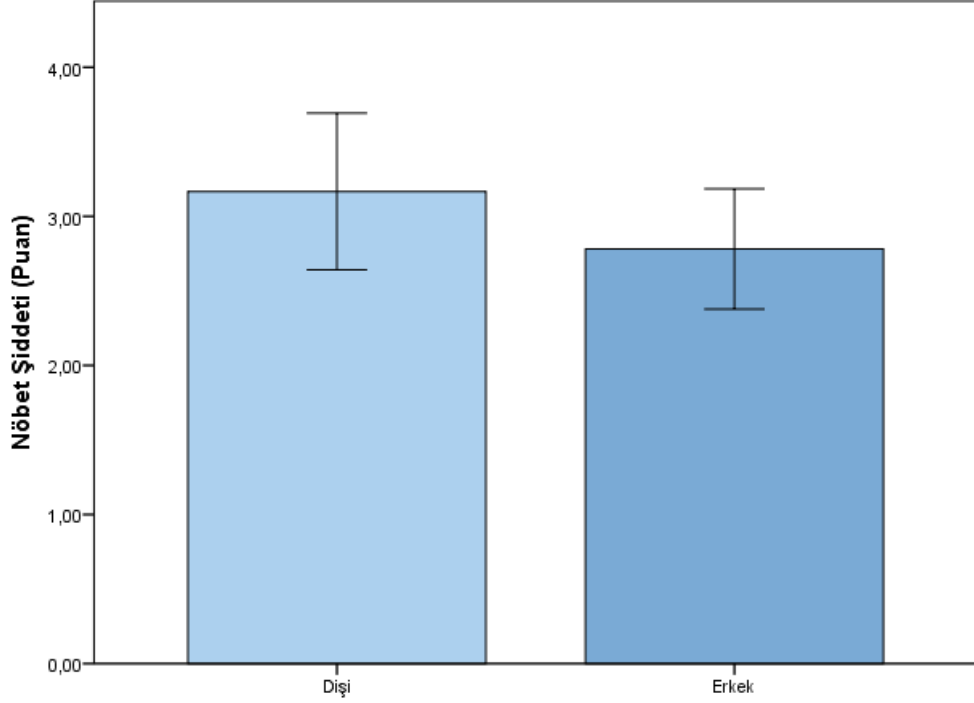
6.9.7. Hipokalorik beslenme + salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları



Şekil 31: Hipokalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları (* $p < 0,05$, Student's T testi).

Şekil 31'de görüldüğü gibi gebelikte hipokalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında erkek yavrular daha şiddetli nöbete girmişlerdir ($p = 0,027$, Student's T testi).

6.9.8. Hipokalorik beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları



şekil 32: Hipokalorik Beslenme + MIA grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbet şiddetleri sonuçları.

şekil 32’de görüldügü gibi gebelikte hipokalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi ve erkek yavruları arasında PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbet şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,566$, Student’s T testi).

6.10. D Vitamini Eksik Diyele Beslenen ve Standart Diyetle Beslenen Annelerin D Vitamini Seviyeleri

Tablo 1: D vitamini eksik diyele beslenen ve standart diyetle beslenen annelerin D vitamini seviyeleri.

Grup	Hayvan No	D Vitamini Seviyesi (ng/ml)
D Vitamini Eksik Diyet	1	<5
D Vitamini Eksik Diyet	2	<5
D Vitamini Eksik Diyet	3	<5
D Vitamini Eksik Diyet	4	<5
D Vitamini Eksik Diyet	5	<5
Standart Diyet	1	21,89
Standart Diyet	2	20,39
Standart Diyet	3	20,14
Standart Diyet	4	25,61
Standart Diyet	5	24,52
Standart Diyet	6	21,18

6.11. Hiperkalorik Diyet ve Standart Diyet ile Beslenen Annelerin Yavrularının Ağırlıkları

Tablo 2: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.

Yavru No	Normal Beslenme + Salin ♂	Hiperkalorik Beslenme + Salin ♂
1	38 gr	38 gr
2	39 gr	31 gr
3	45 gr	32 gr
4	40 gr	36 gr
5	42 gr	37 gr
Ortalama	40,8 gr	34,8 gr

Tablo 3: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.

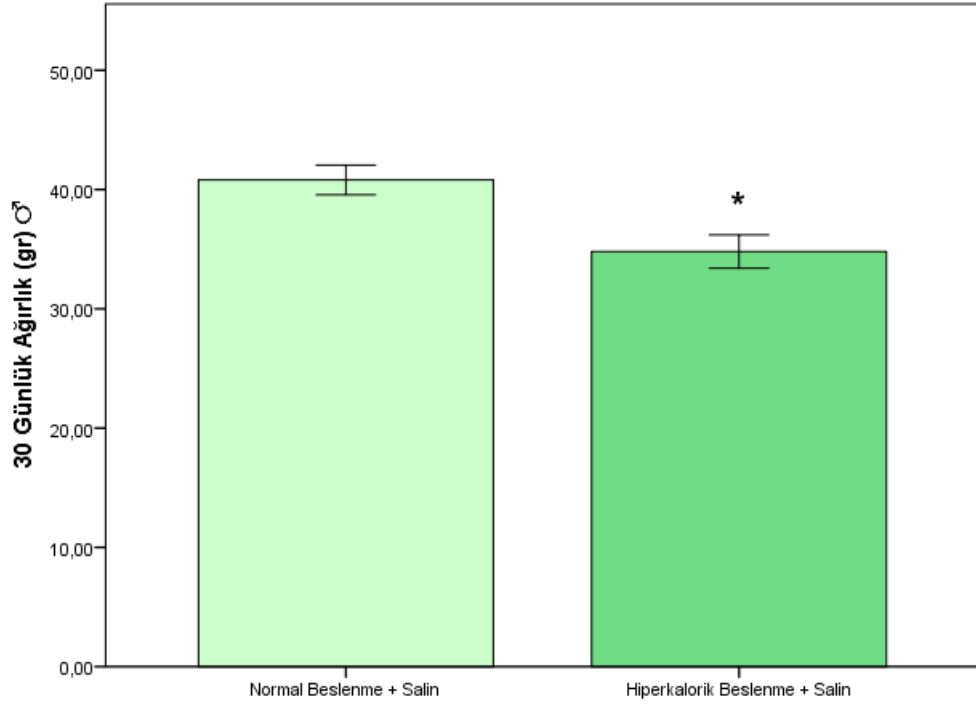
Yavru No	Normal Beslenme + Salin ♀	Hiperkalorik Beslenme + Salin ♀
1	44 gr	36 gr
2	39 gr	33 gr
3	42 gr	44 gr
4	40 gr	35 gr
5	41 gr	40 gr
Ortalama	41,2 gr	37,6 gr

Tablo 4: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.

Yavru No	Normal Beslenme + MIA ♂	Hiperkalorik Beslenme + MIA ♂
1	52 gr	38 gr
2	60 gr	35 gr
3	53 gr	36 gr
4	53 gr	39 gr
5	56 gr	38 gr
6	61 gr	38 gr
7	51 gr	39 gr
8	51 gr	34 gr
Ortalama	54,6 gr	37,1 gr

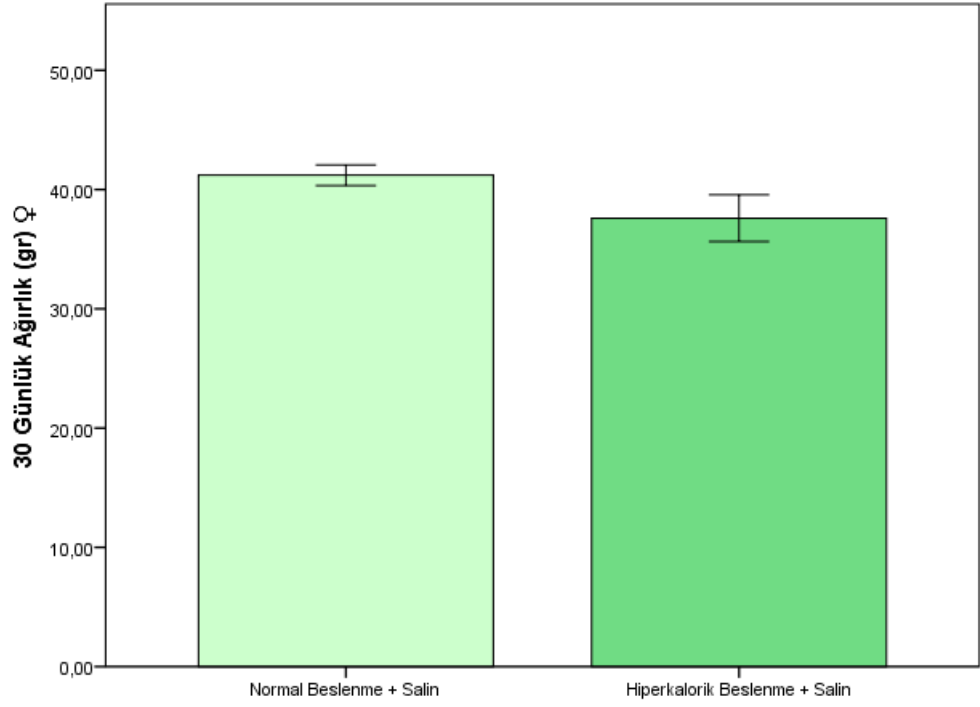
Tablo 5: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.

Yavru No	Normal Beslenme + MIA ♀	Hiperkalorik Beslenme + MIA ♀
1	55 gr	41 gr
2	56 gr	40 gr
3	55 gr	35 gr
4	56 gr	36 gr
5	50 gr	39 gr
6	54 gr	37 gr
Ortalama	54,3 gr	38 gr



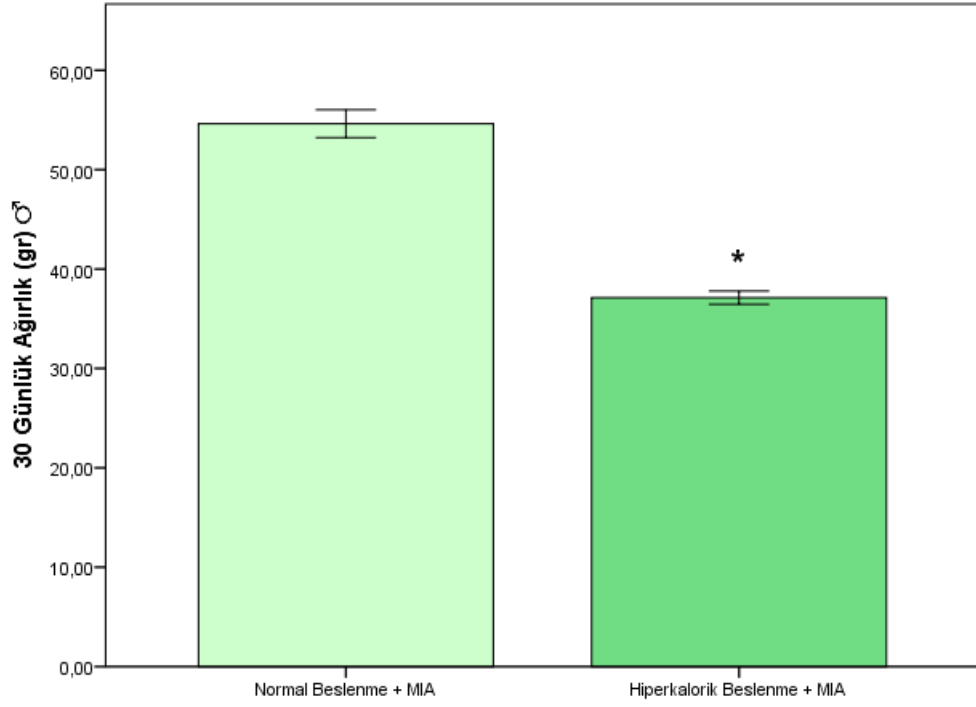
Şekil 33: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları (* p<0,05, Student's T testi).

Şekil 33'de görüldüğü gibi gebelikte hiperkalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin erkek yavruları normal beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin erkek yavrularına göre gelişim geriliği göstermektedir, küçük kalmışlardır (p= 0,012, Student's T testi).



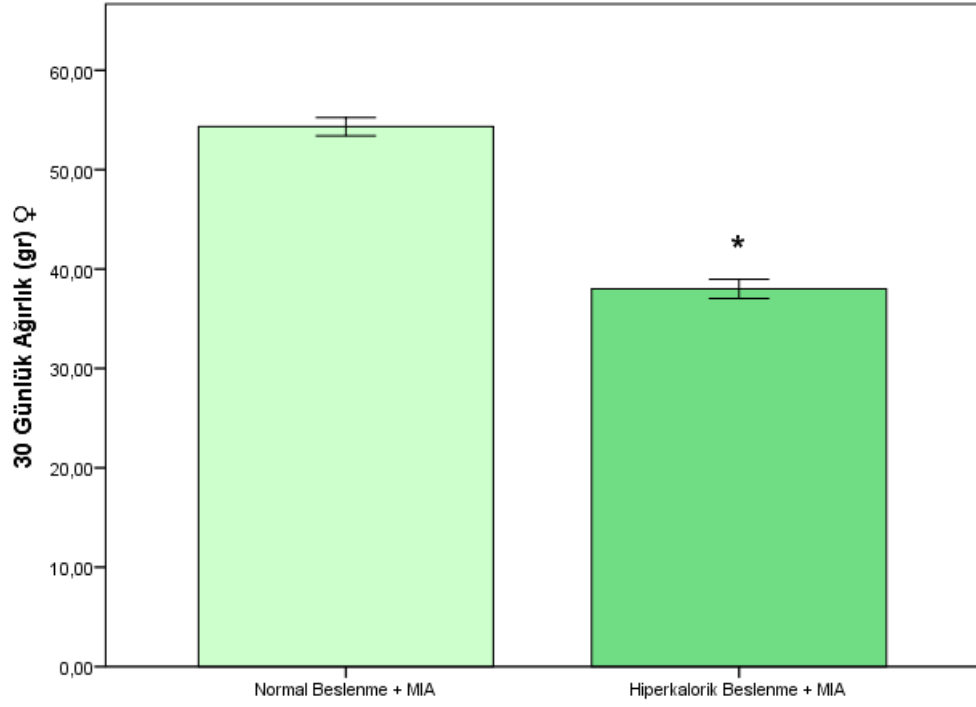
Şekil 34: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları.

Gebelikte hiperkalorik beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi yavruları normal beslenen ve salin enjeksiyonu yapılan annelerin dişi yavrularına göre gelişim geriliği göstermektedir fakat istatistiksel olarak anlamlı derece değildir ($p= 0,132$, Student's T testi).



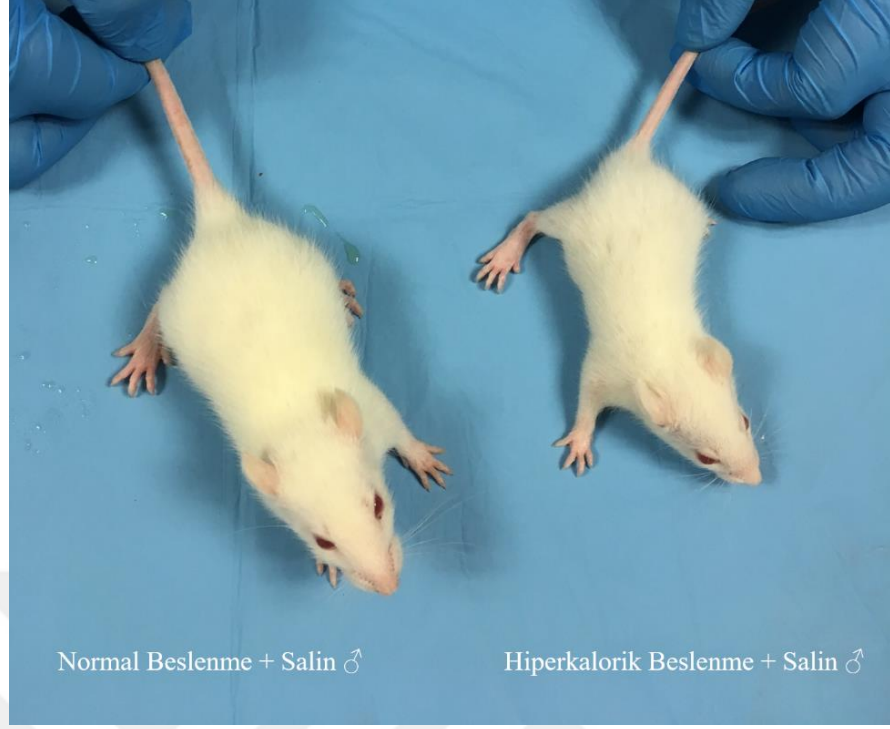
Şekil 35: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları (* p<0,05, Student's T testi).

Şekil 35'te görüldüğü gibi gebelikte hiperkalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin erkek yavruları normal beslenen ve MIA oluşturulan annelerin erkek yavrularına göre gelişim geriliği göstermektedir, küçük kalmışlardır (p< 0,001, Student's T testi).

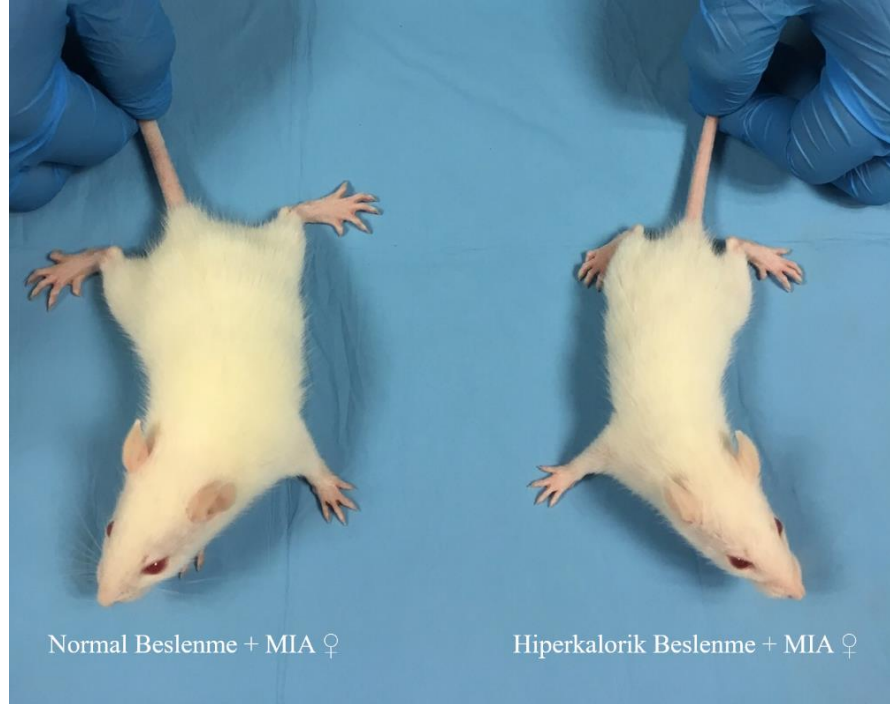


Şekil 36: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük ağırlıkları (* p<0,05, Student's T testi).

Gebelikte hiperkalorik beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi yavruları normal beslenen ve MIA oluşturulan annelerin dişi yavrularına göre gelişim geriliği göstermektedir, küçük kalmışlardır ($p < 0,001$, Student's T testi).



Şekil 37: Normal beslenme + Salin ve Hiperkalorik beslenme + Salin gruplarından doğan erkek yavruların yaklaşık 30 günlük görünüşleri.



Şekil 38: Normal beslenme + MIA ve Hiperkalorik beslenme + MIA gruplarından doğan dişi yavruların yaklaşık 30 günlük görünüşleri.

7. TARTIŞMA

7.1.Dişi ve Erkek Sıçanlarda ÖUAİ Ölçümleri

Yapılan çalışmada gebelikte D vitamini eksik, hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ayrıca MIA'un erkek yavrularda ÖUAİ testi üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Literatüre bakıldığında prenatal D vitamini eksikliği ile ilişkili çok fazla çalışma vardır ve bazı çalışmalar prenatal D vitamini eksikliğinin nörogelişimsel hastalıklar özellikle şizofreni oluşumuna önemli katkısı olabileceğini söylemektedir (21, 45). Yapılan bir çalışmada da D vitamini eksikliğinin sıçanlarda postsinaptik dopamin blokajını seçici olarak hassaslaştırdığı ve bu sebeple şizofreni ile ilişkili olabileceği görülmektedir (36).

Burne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelikte D vitamini eksikliği 3 farklı grup oluşturularak ÖUAİ test yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmada annelerin tamamı çifleşmeden yaklaşık iki ay önce D vitamini eksik diyet ile beslenmeye başlamıştır. D vitamini eksik beslenen annelerden doğan yavrular üç grup olacak şekilde tasarlanmıştır. Gruplardan birinde yavrular doğduğu gün D vitamini eksik diyet kesilmiş ve annelerde normal diyete başlanmıştır (doğum grubu), diğerinde yavrular doğduktan sonra 30 gün boyunca annelerde D vitamini eksik beslenme devam ettirilmiş ve yavrular süttten kesildikten sonra normal diyet ile beslenmiştir (süttten kesilme grubu), üçüncü grupta ise yavrular 10 haftalık oluncaya ve teste alınuncaya kadar D vitamini eksik beslenmeye devam ettirilmiştir (yaşam grubu) (26).

Çalışmanın sonuçlarına göre yaşam grubunda yani 10 haftalık oluncaya kadar D vitamini eksik diyetle beslenen yavrularda ÖUAİ'un bozulduğu görülmüştür. Fakat doğum grubu ve süttten kesilme gruplarında ÖUAİ bozulmamıştır (26). Sonuçlara

bakılırsa prenatal gelişim ve yetişkinlik boyunca D vitamini eksikliği ÖUAİ'nu bozmaktadır ama sadece prenatal ya da süttten kesilinceye kadar olan zaman boyunca D vitamini eksikliğinin ÖUAİ üzerinde olumsuz etkileri yoktur.

Bizim çalışmamızda da Burne ve arkadaşlarının çalışmasının bir kısmı (süttten kesilme grubu) tekrarlanmış ve aynı sonuçlara ulaşılmıştır. Dişi ve erkek yavrularda, gebelikten yaklaşık 2 ay önce başlanan ve yavrular süttten kesilinceye kadar devam ettirilen D vitamini eksikliğinin yavrular üzerinde ÖUAİ'nu bozucu etkisi bulunmamıştır. Sonuçlara göre sadece gelişim döneminde D vitamini eksikliğinin şizofreni spektrum bozukluğuna olumsuz etki edebileceği söylenememektedir. Ek olarak Arden Yem firmasından alınan D vitamini eksik yem 5 hayvanda plazma D vitamini düzeyleri ölçülerek test edilmiştir. Bu sıçanlarda yaklaşık 4 ay D vitamini eksik diyetle beslenmenin sonucunda plazma D vitamini düzeyleri 5 ng/ml'nin altında bulunmuştur (Tablo 1).

Şizofreni gibi birçok psikiyatrik hastalığın artan oksidatif strese bağlı olabileceği bilinmektedir. Literatürde hiperkalorik ve hiokalorik beslenmenin şizofreni ve nörogelişimsel hastalıklar ile ilişkisine işaret eden çok fazla veri yoktur. Buna karşın aşırı kalori alımının ve eksik beslenmenin reaktif oksijeni arttırması ile şizofreni ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (152). Zortea ve arkadaşları 96 şizofreni hastası ile yaptıkları bir çalışmada hipokalorik beslenmenin antioksidan seviyelerini düşürdüğünü söylemektedir.

Gebelikte obezite düşüklerin en önemli sebepleri arasındadır ve fetal büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca yavrular üzerinde uzun süreli kalıcı olumsuz etkileri olabilmektedir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, hamilelik ve emzirme öncesi ve boyunca yağdan yüksek beslenmenin, gebelikte glikoz ve lipid metabolizmasına bağlı olarak değişmiş hepatik gen ekspresyonunun yanı sıra pankreas beta hücre disfonksiyonuna bağlı adipozite, hiperglisemi, insülin direnci ve dislipidemiye neden olduğu bilinmektedir. Bunun yanında son zamanlarda, maternal

yağdan zengin beslenmenin beyin gelişimi ve bozulmuş bilişsel işlevler, artan duygusallık, bağımlılık benzeri davranışlar ve motivasyon gibi yavruların davranışlarını etkilediği gösterilmiştir. Maternal yüksek yağlı diyeti dopaminerjik sistem üzerine olumsuz etkileri bildirilmiş ve şizofreninin pozitif semptomları ile ilişkili olabileceği söylenmektedir. Ancak ÖUAİ üzerine olumsuz etkileri görülmemiştir (111).

Bu bilgiler ışığında tasarladığımız bizim çalışmamızda dişi ve erkek yavrularda prenatal hiperkalorik ve hipokalorik beslenmenin ÖUAİ üzerine bozucu bir etkisi olmadığı görülmektedir.

Gebelikte maruz kalınan çeşitli enfeksiyonların şizofreni gelişimine katkısı olabildiği bilinmektedir. Gebelikte Poly (I:C) enjeksiyonu, maruz kalınan bir bakteri ya da virüs enfeksiyonu taklit ederek annede sitokin sentezini arttırmaktadır. Ek olarak yapılan birçok çalışmada maternal Poly(I:C) enjeksiyonunun ÖUAİ'ü bozduğu ve şizofreni ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (119, 144). Wolff ve Bilkey'in yaptığı çalışmada gebeliğin 15. gününde 4 mg/kg Poly (I:C) salinde çözülmüş ve halothan anestezisi altında iv (intravenöz) olarak enjekte edilmiştir ve yavrular 3 aylık olunca ÖUAİ test ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre MIA'a maruz kalan yavrularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ÖUAİ bozulmuştur.

Bizim çalışmamızda gebeliğin 15. gününde 5 mg/kg Poly (I:C) (119) salinde çözüldürülerek ip olarak enjekte edilmiştir ve hem dişi hem erkek yavrularda ÖUAİ testinde herhangi bir bozulma görülmemiştir. Bunun sebebi ip olarak enjekte edilmesi olabilir, molekülün etkinliği azalmış olabilir. Çalışmalarda ip olarak enjekte edildiğinde de etkisi görülmüş olsa da belki bir doz denemesi yapılması gerekmektedir. Bizim laboratuvar şartlarımızda ip uyguladığımızda belki dozu biraz arttırmamız gerekmekteydi. Çalışma başta iv enjeksiyon yapılacak şekilde planlanmıştır ve iv uygulama için deneme yapılmıştır. Fakat iv enjeksiyon için sıçanlar çok uzun süre anestezide kalmaktaydı ve hata payı çok yüksekti. Bundan dolayı çalışmada ip

enjeksiyon yapılmasına karar verilmiş ve bütün enjeksiyonlar ip yapılmıştır. Sonuç olarak ÖUAI'un bozulmamasının sebebi bilinmemekle birlikte uygulama hatası ya da yetersiz doz olarak düşünülmektedir. Ayrıca MIA'un 3 çeşit beslenme paterni ile kombinasyonunda da kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

7.2. Erkek Sığıçanlarda Epilepsi Nöbeti Giriş Süreleri ve Nöbet Şiddetleri

Bu çalışmada gebelikte uygulanan üç farklı diyetin ve MIA'un doğan erkek yavrularda PTZ ile indüklenen epilepsi nöbeti üzerine hem nöbet şiddeti hem de nöbete giriş süreleri bakımından bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Epilepsili çocuklarla yapılan çalışmalarla düşük D vitamini düzeylerinin nöbet sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Yapılan büyük epidemiyolojik çalışmalar, nöbet sıklığının mevsimsel olarak değişmekte olduğunu ve en az nöbetin yazın en çok nöbetin ise kışın meydana geldiğini göstermektedir. Kış aylarında nöbet sıklığının artması ise D vitamini seviyelerindeki düşüşe bağlanmaktadır. Bununla beraber epilepsili hastalarda kullanılan anti epileptik ilaçların kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Ayrıca anti epileptik ilaçların D vitamini metabolizmasının da bozarak D vitamini seviyelerini daha da düşürdüğü bilinmektedir ve bu da epilepsi hastalarının epilepsi hastaları için D vitamini açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (2).

Fakat literatürde maternal D vitamini eksikliği ve epilepsi ile ilişkili bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda gebelikten yaklaşık 2 ay önce D vitamini eksikliğine sokulan anneler gebe bırakılmış ve bu anneler laktasyon boyunca da D vitamini eksik beslenmeye devam ettirilmiştir. Bu annelerden doğan erkek yavrularda PTZ ile epilepsi nöbeti uygulanmış ve nöbet şiddetleri ve nöbete giriş sürelerinde kontrole göre bir fark bulunamamıştır. Elde edilen sonuçlara göre maternal D vitamini eksikliğinin epilepsi ile ilişkili olabileceği söylenememektedir.

Ketojenik diyet yağ oranı çok yüksek ve karbonhidrat oranı çok az olan özel bir diyetdir ve çocukluk çağı şiddetli epilepsiyi tedavi etmek için kullanılmaktadır (37, 62, 108). Bizim çalışmamızda yağdan ve karbonhidrattan zengin diyet gebeliğin yaklaşık 2 ay öncesinde uygulanmış ve laktasyon boyunca devam ettirilmiştir. Bu annelerden doğan erkek yavrularda uygulanan diyetin epilepsi nöbet şiddeti ve nöbete giriş süreleri üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisi görülmemiştir.

Ancak literatürde maternal hiperkalorik diyet ve hipokalorik diyetin epilepsi ile ilişkisini gösteren bir veri yoktur. Yaptığımız çalışmada hiperkalorik ve hipokalorik beslenen annelerden doğan erkek yavrularda hem nöbet şiddetleri bakımından hem de nöbete giriş süreleri bakımından olumlu ya da olumsuz bir etki görülemedi. Buna dayanarak gebelikte yağdan ve şekerden zengin beslenmenin ya da besin kısıtlamasının erkek yavrular üzerinde epilepsi bakımında bir etkisi olduğu söylenememektedir.

Poly (I:C) ile oluşturulan MIA'un $Na^+-K^+-Cl^-$ taşıyıcı 1 ve K^+-Cl^- taşıyıcı 2 genlerinde dengesiz aktivasyona sebep olarak GABA etkisi geciktirmiş ve deney hayvanlarında nöbet duyarlılığını arttırmıştır (34). Bizim çalışmamızda gebeliğin 15. gününde ip Poly (I:C) enjekte edilen annelerin erkek yavrularında ne epilepsi nöbet şiddeti ne de nöbete giriş süreleri bakımından kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunamamıştır. MIA'un D vitamini eksik, hiperkalorik ve hipokalorik beslenme ile kombinasyonlarında da epilepsi bakımından kontrol grupları ile anlamlı bir fark görülmemiştir.

7.3. Dişi Sıçanlarda Epilepsi Nöbeti Giriş Süreleri ve Nöbet Şiddetleri

Yaptığımız çalışmada D vitamini eksik, hiperkalorik ve hipokalorik beslenen, MIA oluşturulan ve farklı beslenme paternleri ile MIA kombinasyonu yapılan annelerden doğan dişi yavrularda, maternal D vitamini eksikliği ve hiperkalorik beslenmenin epilepsi bakımından bir etkisi görülmemiştir. Fakat besin kısıtlaması yapılan

annelerden doğan dişi yavrularda PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbet şiddetleri anlamlı ölçüde düşmüş ve nöbete giriş süreleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzamıştır.

D vitamini eksikliğinin epilepsi patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğine dair birçok görüş vardır ama maternal D vitamini ve epilepsi ilişkisini gösteren bir çalışmam bulunamamıştır. Yaptığımız çalışmada erkek yavrularda olduğu gibi D vitamini eksik annelerden doğan dişi yavrularda da epilepsi bakımından olumlu ya da olumsuz anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ayrıca MIA'un D vitamini eksik diyet ile kombinasyonunda da dişi yavrular üzerinde anlamlı bir etki oluşmamıştır.

Özellikle çocukluk çağı dirençli epilepsi tedavilerinde ketojenik diyetin tedaviyi kolaylaştırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda maternal olacak şekilde %35 yağdan zengin ve %10 şekerden zengin diyet kullanıldı. Bu diyetin dişi yavrular üzerinde de epilepsi bakımından olumlu ya da olumsuz bir etkisi görülemedi. Ek olarak bu diyetin MIA ile kombinasyonu da dişi yavrular üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

Diyet kısıtlaması mayadan kemirgenlere kadar uzanan çok çeşitli organizmada yaşam süresini uzatmaktadır. Daha da önemlisi, bu canlılar sadece uzun yaşamakla kalmamaktadır, daha sağlıklı yaşamakta ve yaşlanma belirteçleri gecikmektedir. Ancak bu yararlı etkilerin altında yatan sebepler tam olarak aydınlatılamamıştır. Ek olarak diyet kısıtlamasının nasıl yapılacağına dair henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır (3).

Epilepsi kemirgenlerde PTZ ile modellenemediği gibi kainik asit (KA) ile de modellenmektedir. Bunlar hipokampusün CA1 ve CA3 bölgelerinde hasarı ve nöbeti indüklemektedir. Kainik asit ile yapılan bir çalışmada diyet kısıtlamasının, hipokampüsteki GABAerjik nöronların dejenerasyonuna karşı koruyucu etki göstermiştir (33). Başka bir çalışmada yine hipokampal ve striatal nöronların

eksitotoksin dejenerasyonuna karşı koruyucu etkileri gösterilmektedir (22). C57BL/6 fareler ile aralıklı bir açlık uygulanarak diyet kısıtlaması yapılan bir çalışmada düşük serum glukoz ve insülin seviyeleri tespit edilmiş ve beyindeki nöronların eksitotoksik strese karşı daha dirençli oldukları bildirilmiştir (4). Ek olarak özellikle çocuklarda dirençli epilepsi tedavilerinde ketojenik (karbonhidrat yerine yağın arttırılması) diyet uygulanması, karaciğerde yağ asitlerinin yerine keton cisimciklerinin oluşmasına sebep olmakta ve keton cisimcikleri kan-beyin bariyerini geçerek beyinde glikoza alternatif olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber ketojenik diyetin normal diyete göre daha az kaloriye sahip olması, kalori miktarının kısıtlanması hipotezini desteklemektedir (3).

Bu çalışmada çiftleşmeye koyulacak dişiler bireysel kafeslere alınarak her akşam 17:00'da yaklaşık %40 besin kısıtlaması yapılacak şekilde 15 gün beslenmiş ve 15. gün sonunda çiftleşmeye koyulmuştur. Akşam koyulan yemin tamamı sabaha kadar tüketilmiş ve sıçanlar ertesi gün 17:00'a kadar aç bırakılmıştır. Bu beslenme annelerde gebeliğin 18. gününe kadar devam ettirilmiş ve 18. günde ad libitum beslenmeye geçilmiştir. Elde edilen verilere göre bu şekilde besin kısıtlaması dişi yavrularda PTZ ile indüklenen epilepsi nöbet şiddetlerini anlamlı ölçüde düşürmüştür ($p= 0,005$, Student's T testi) (Şekil 8) ve nöbete giriş sürelerini anlamlı ölçüde uzatmıştır ($p= 0,017$, Student's T testi) (Şekil 7). Bu veriler ışığında maternal besin kısıtlaması ya da kalori kısıtlamasının doğan dişi yavrular üzerinde epilepsi bakımından koruyucu bir etkisi olduğu söylenebilmektedir.

Enfeksiyon ve enflamasyonun epilepsi patofizyolojisinde önemli rolü olduğuna işaret eden birçok çalışma yayınlanmıştır. Ayrıca deney hayvanlarında gebelikte enfeksiyon modeli oluşturulan ve epilepsi ile moleküler, nörokimyasal ve davranışsal düzeyde epilepsi ile ilişkisini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (33, 78, 147). Bu veriler ışığında bizim yaptığımız çalışmada MIA'un tek başına Sprague-Dawley dişi yetişkin yavrularda PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbeti üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisi olmamıştır. Ayrıca D vitamini eksik ve hiperkalorik beslenme ile MIA'un kombinasyonunda da dişi yetişkin yavrularda epilepsi bakımında anlamlı bir fark

bulunamamıştır. Ancak maternal besin kısıtlamasının dişi yetişkin yavrular üzerinde epilepsi bakımından pozitif etkileri olmuş ve besin kısıtlaması yapılan annelerde MIA oluşturulduğunda, sadece hipokalorik beslenen annelerin yavrularına göre hem nöbet şiddetleri anlamlı ölçüde artmış ($p= 0,002$, Student's T test) hem de nöbete giriş süreleri anlamlı ölçüde kısalmıştır ($p= 0,011$, Student's T test)

Dişi yetişkin yavrulardan elde edilen sonuçlara göre, maternal D vitamini eksik beslenme, hiperkalorik ve hipokalorik beslenme ayrıca MIA'un tek başına epilepsi bakımında bir etkisi yoktur. Fakat gebelikte hipokalorik beslenmenin doğan dişi yavrularda epilepsi nöbeti üzerine olumlu etkileri görülmüştür ve hipokalorik beslenme ile MIA kombine edildiğinde MIA aktivasyonun epilepsi nöbetini kötüleştirici etkileri görülmüştür. Bu çalışmada sadece dişi yavrular üzerinden hipokalorik beslenme ile kombine edildiğinde MIA aktivasyonun etkisi görülmüştür.

Epilepsi hastalarında yapılan kapsamlı bir çalışmada erkeklerde epilepsi görülme sıklığının kadınlara göre fazla olduğu belirtilmektedir. Çalışmaya göre epilepsi insidansı erkeklerde %57 iken kadınlarda %43'tür. Dişi sıçanlarda östrojen seviyeleri metöstrus ve diöstrus evrelerinde yükselmeye başlamakta, proöstrusta zirve yapmakta ve östrusta yavaş yavaş düşmeye başlamaktadır. Progesteron ise aynı şekilde proöstrusta zirve yapmakta ve östrusta düşmekte ve metöstrus ve diöstrus fazlarında da düşük seyretmektedir (109). Kadınların östrojen ve progesteron hormonları tarafından beyin hasarına karşı daha korunaklı oldukları bilinmektedir. Östrojen memeliler 3 şekilde bulunmaktadır, bunlar; 17β estradiol, estron ve estriol'dür. 17β estradiol'ün epilepsi nöbeti üzerinde koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Buna karşın androjenlerin (testesteron) antikonvülsan etkileri olmadığı bilinmektedir (112). Aslında östrojenin proepileptik bir etkisi olmasına rağmen başka bir çalışmada KA ile oluşturulan epilepsi modelinde östrojenin klonik nöbet üzerinde antiepileptik etki görülmüştür (138). Bizim çalışmamızda, maternal hipokalorik beslenme grubunda sadece doğan dişi yavrularda epilepsi nöbetinde iyileşme görülmüştür, erkek yavrularda kontrole göre bir fark görülmemiştir. Bunun sebebi dişilerdeki östrojen progesteronun koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

7.4. Dişi ve Erkek Yavrular Arasında ÖUAİ Sonuçları

Dişi ve erkek yavrular arasında ÖUAİ yöntemi kıyaslandığında;

Normal Beslenme + Salin grubunda anlamlı hiçbir fark görülmemiştir,

Normal Beslenme + MIA grubunda erke yetişkin yavrularda sadece 86 dB ön uyarın şiddetinde iyileşme görülmüştür ($p= 0,04$, Student's T test) fakat diğer ön uyarın şiddetlerinde bir fark olmadığı için bu sonuç göz ardı edilebilmekte, tesadüfi bir sonuç kabul edilmektedir,

D Vitamini Eksik Beslenme + Salin ve D Vitamini Eksik Beslenme + MIA gruplarında da dişi ve erkek yetişkin yavrular arasında ÖUAİ bakımından bir fark yoktur,

Hiperkalorik Beslenme + Salin ve Hiperkalorik Beslenme + MIA gruplarında da dişi ve erkek yavrular arasında bir fark görülmemiştir,

Hipokalorik Beslenme + Salin grubunda sadece 78 dB ön uyarın şiddetinde erkek yavrularda bir iyileşme görülmemiştir ($p= 0,049$, Student's T test) ve Hipokalorik Beslenme + MIA grubunda sadece 86 dB ön uyarın şiddetinde anlamlı bir iyileşme görülmektedir ($p= 0,026$, Student's T test) fakat sadece bir ön uyarın şiddetinde fark bulunduğu için tesadüfi kabul edilebilmektedir.

Genel olarak dişi ve erkek yetişkin yavrular arasında tüm gruplarda ÖUAİ testinde anlamlı bir fark görülmediği söylenebilmektedir.

7.5. Dişi ve Erkek Yavrular Arasında Nöbete Giriş Süreleri ve Nöbet şiddetleri

Dişi ve erkek yavrular arasında PTZ ile indüklenen epilepsi nöbeti giriş süreleri ve nöbet şiddetleri kıyaslandığında;

Normal Beslenme + Salin ve Normal Beslenme + MIA gruplarında hem nöbete giriş süreleri hem de nöbet şiddetleri bakımında erkek ve dişi yavrular arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır,

D Vitamini Eksik Beslenme + Salin grubunda nöbete giriş süreleri ve nöbet şiddetleri bakımından anlamlı bir fark yoktur,

D Vitamini Eksik Beslenme + MIA grubunda nöbete giriş sürelerinde bir fark görülmemiş, fakat bu grupta erkek yavrular anlamlı olarak daha şiddetli nöbete girmişlerdir ($p= 0,018$, Student's T test). Bu da dişilerde östrojenin koruyucu etkisinden kaynaklanabilmektedir,

Hiperkalorik Beslenme + Salin ve Hiperkalorik Beslenme + MIA gruplarında da hem nöbet şiddetleri hem de nöbete giriş süreleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir,

Hipokalorik Beslenme + Salin grubunda dişi ve erkek yavrular arasında nöbete giriş sürelerinde anlamlı bir fark yoktur fakat nöbet şiddetlerinde bakıldığında dişiler erkek yavrulara göre anlamlı olarak daha az şiddetli nöbet geçirmişlerdir ($p= 0,027$, Student's T test),

Hipokalorik Beslenme + MIA grubunda ise nöbet şiddetleri bakımında bir fark yoktur fakat erkek yavruların indüklenmiş epilepsi nöbetine daha geç girdikleri görülmektedir ($p= 0,002$, Student's T test). Bunun da MIA aktivasyonunun bir tek hipokalorik beslenme ile kombine edildiğinde etkisinin görülmesinden ve dişi yavrularda östrojenin ve beslenmenin koruyucu etkisini bloke etmesinden kaynaklandığı söylenebilmektedir.

7.6. Hiperkalorik Diyetle Beslenen Annelerin Yavrularında Gelişim Geriliği

Hiperkalorik beslenen annelerden doğan hem dişi hem erkek yavruların prematüre oldukları ve daha sonraki gelişimlerinin de standart diyetle beslenen annelerin yavrularına göre geri olduğu, anlamlı dercede küçük kaldıkları gözlemlenmiştir.

Sıçanlarda normal bir laktasyon döneminde gıda alımının artması, süt sentezi süreciyle ilişkili yüksek enerji gereksinimlerinin bir sonucudur. Doğum sonrası ikinci ve üçüncü haftalarda yemek sıklığının artması, aşırı enerji harcaması ve sıçanların beslenme düzenlerini değiştirebildiklerini göstermektedir. Emziren sıçanlar şiddetli yetersiz beslenmeye maruz kaldığında veya gıda alımını baskılayan dengesiz diyetler (düşük

proteinli, yüksek enerji) sunduğunda, kas proteini bozulması dahil metabolik değişiklikler nedeniyle süt üretimi bozulabilir. Emzirme döneminde yetersiz beslenme ve gıda alımındaki azalma gastrointestinal ve nöronal regülasyonu değiştirmektedir (27).

Protein ve enerji kısıtlamasının protein üretimini değil süt üretimini azalttığı gösterildiğinden, protein kısıtlamasının amino asit kaynaklarında bir azalma yoluyla süt proteini üzerindeki etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Cambraria ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre annenin düşük proteinli diyet ile beslenmesi yavruların ağırlığında düşüğe sebep olmaktadır (27). Başka bir çalışmada maternal yetersiz beslenmenin doğumdan sonraki ilk gün yavruların %27 oranında ağırlıklarının az olmasına sebep olduğu ve devam eden 3 hafta boyunca da bu yavruların ağırlıklarının aynı oranda eksik kalmasına sebep olduğu görülmüştür (6). 2019'da yapılan bir çalışmada da 10 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenen annelerin yavruların ağırlıklarının her iki cinsiyette de azaldığı gösterilmiştir (71).

Bizim çalışmamızda da diyetle yağ oranı artırılmış ve suya şeker eklenerek karbonhidrat oranı artırılmıştır. Sıçanların günlük tükettiği besin hacminde bir değişim olmamasında kaynaklı olarak yağdan zenginleştirilmiş diyetten alınan protein, vitamin ve mineral oranlarında düşüş olduğu ve hiperkalorik beslenen annelerin yetersiz beslendiği düşünülmektedir. Bu annelerden (hem salin enjeksiyonu yapılan hem de MIA oluşturulan) doğan yavrularda her iki cinsiyette de ağırlıklarında düşüş görülmüş ve postnatal 30. günde yapılan ağırlık ölçümleri standart diyetle beslenen annelerin yavrularına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yavrulardaki bu gelişim geriliği yetişkinliğe gözlemlenmiştir. Bu yavruların ağırlık olarak küçük olmalarının sebebi olarak maternal yetersiz beslenme olduğu düşünülmektedir.

Dört hafta boyunca maternal %40 oranında besin kısıtlamasının doğan yavruların %50 oranında ağırlık olarak küçük doğdukları ve ilerleyen zamanlarda da gelişim geriliği gösterdikleri bilinmektedir (6). Bizim çalışmamızda da maternal %40 besin

kısıtlamasın yapılmıştır fakat bu annelerin yavrularında ağırlık bakımından herhangi bir gerilik görülmemiştir. Biz çalışmamızda besin kısıtlamasını çiftleşmeden 2 hafta önce başlatıldı ve gebeliğin 18. gününe kadar sürdürüldü. Besin kısıtlamasının çok uzun zaman devam ettirilmemesinin beslenme yetersizliğine maruz bırakmadığı ve yavrularda bundan dolayı herhangi bir gelişim geriliği görülmediği düşünülmektedir.



8. SONUÇ

Yaptığımız bu tez çalışmasında maternal D vitamini eksik ve hiperkalorik beslenmenin doğan hem dişi hem erkek yetişkin yavrular üzerinde ÖUAI'ı bozmamış ve PTZ ile indüklenen epilepsi nöbetinde nöbete giriş süreleri ve nöbet şiddetleri bakımından kontrol grubu ile anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonuçlara göre maternal D vitamini eksikliği ve hiperkalorik diyetin epilepsi ve şizofreni ile ilişkilerini söylemek zordur. Bununla beraber MIA da tek başına hem dişi hem de erkek yetişkin yavrularda ÖUAI'ı bozmamış ve epilepsi nöbetleri üzerinde de bir etkisi olmamıştır. Literatürde 5 mg/kg Poly (I:C)'nin gebeliğin 15. gününde uygulanmasının yavrularda ÖUAI'ı bozduğu ve epileptik nöbetleri şiddetlendirdiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda bu sonuçları görememizin sebebi olarak uygulama hatası olabileceği düşünülmektedir. İntraperitoneal uygulamam yerine iv enjeksiyon yapılması ya da dozun artırılması gerektiği düşünülmektedir. Gebelikte besin kısıtlamasının erkek yetişkin yavrular üzerinde şizofreni ve epilepsi bakımından bir etkisi olduğu söylenememektedir. Fakat gebelikte besin kısıtlamasının dişi yetişkin yavrular üzerinde indüklenmiş epilepsi nöbet şiddetlerini anlamlı ölçüde düşürdüğü ve nöbete giriş sürelerini uzattığı görülmektedir. Ancak dişi yavrularda da ÖUAI'ı bozmamıştır. Sadece dişi yavrularda anlamlı fark görülmesinin sebebi olarak östrojen ve progesteronun koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Erkek yavrularda da hipokalorik beslenmenin koruyucu etkilerinin görülebilmesi için belki beslenme süresinin daha uzun tutulması önerilebilir. Sonuçlara bakıldığında, sadece maternal hipokalorik beslenmenin dişi yetişkin yavrularda epilepsi nöbeti üzerinde olumlu etkileri olduğu söylenebilmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Abuaish S, Spinieli RL, McGowan PO. Perinatal high fat diet induces early activation of endocrine stress responsivity and anxiety-like behavior in neonatal offspring. *Psychoneuroendocrinology*. 98:11-21, 2018.
2. Al Khalifah R, Hudairi A, Al Homyani D, Hamad MH, Bashiri FA. Vitamin D supplementation to prevent vitamin D deficiency for children with epilepsy. Randomized pragmatic trial protocol. *Medicine*. 97:40, 2018.
3. Amigo I, Kowaltowski AJ. Dietary restriction in cerebral bioenergetics and redox state. *Redox Biology*. 2296–304, 2014.
4. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, Ingram DK, Lane MA, Mattson MP. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci*. 100(10):6216-20, 2003.
5. Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R. Schizophrenia. *Clinical Evidence (Online)*. p 1007, 2012.
6. Beauchamp B, Ghosh S, Dysart M, Kanaan GN, Chu A, Blais A, Rajamanickam K, Tsai EC, Patti ME, Harper ME. Low birth weight is associated with adiposity, impaired skeletal muscle energetics, and weight loss resistance in mice. *Int J Obes (Lond)*. 39(4):702-711, 2015.
7. Bernardia MM, Macrini DJ, Teodorov E, Bonamin LV, Dalboni LC, Coelho CP, Chaves-Kirstena GP, Florio JC, Queiroz-Hazarbassanov N, Bondan EF, Kirstena TB. Hypercaloric diet prevents sexual impairment induced by maternal food restriction. *Physiology&Behavior*. 173:61–68, 2017.
8. Berrios GE, Luque R, Villagran JM. Schizophrenia: A conceptual history. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*. 3(2):111-140, 2003.
9. Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, Mbewe E, Haworth A. The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 6:39–44, 2007.
10. Borelli CM, Solari H. Schizophrenia. *JAMA Patient Page*. 322(13):1322, 2019.

11. Borrell J, Vela JM, Arevalo-Martin A, Molina-Holgado E, Guaza C. Prenatal immune challenge disrupts sensori motor gating in adult rats: Implications for the etiopathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 26(2);204-215, 2002.
12. Bosha T, Lambert C, Riedel S, Gola U, Melesse A, Biesalski HK. Validation of the CIMI-Ethiopia program and seasonal variation in maternal nutrient intake in enset (False Banana) growing areas of Southern Ethiopia. *Int J Environ Res Public Health*. 16:2852, 2019.
13. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*. 15:339-343, 1978.
14. Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*. 156:596-602, 1999.
15. Braff DL, Geyer MA, Light GA, Sprock J, Perry W, Cadenhead KS, Swerdlow NR. Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 49:171-178, 2001.
16. Braff DL. *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment*. P.349-371, Heidelberg: Springer-Verlag. 2010.
17. Broberg BV, Oranje B, Glenthøj BY, Fejgin K, Plath N, Bastlund JF. Assessment of auditory sensory processing in a neurodevelopmental animal model of schizophrenia-gating of auditory-evoked potentials and prepulse inhibition. *Behavioural Brain Research*. 213:142-147, 2010.
18. Bronson SL, Ahlbrandt R, Horna PS, Kern JR, Richtand NM. Individual differences in maternal response to immune challenge predict offspring behavior: Contribution of environmental factors. *Behavioural Brain Research*. 220:55–64, 2011.
19. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babula V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *BiolPsychiatry*. 49(6);473-486, 2001.

20. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 61:774–780, 2004.
21. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 28(7);611–622, 2014.
22. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol*. 45(1);8-15, 1999.
23. Buchanan RW, Javitt DC, Merder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, Heresco-Levy U, Carpenter WT. The cognitive and negative symptoms in schizophrenia trial (CONSIST): The efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *American Journal of Psychiatry*. 164:1593-1602, 2007.
24. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry* 58(11);1032-1037, 2001.
25. Burgos H, Hernández A, Constandil L, Ríos M, Flores O, Puentes G, et al. Early postnatal environmental enrichment restores neurochemical and functional plasticities of the cerebral cortex and improves learning performance in hidden prenatally malnourished young adult rats. *Behav Brain Res*. 2(363);182-190, 2019.
26. Burnea THJ, Ferrera F, Brown J, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A. Combined prenatal and chronic postnatal vitamin D deficiency in rats impairs prepulse inhibition of acoustic startle. *Physiology & Behavior*. 81:651– 655, 2004.
27. Cambráia RPB, Vannucchi H, De-Oliveira LM. Food intake and weight of lactating rats maintained on different protein calorie diets, and pup growth. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 30:985-988, 1997.
28. Cardenas-Perez RE, Fuentes-Mera L, De La Garza AL, Torre-Villalvazo I, Reyes-Castro LA, Rodriguez-Rocha H, et al. Maternal overnutrition by hypercaloric diets programs hypothalamic mitochondrial fusion and metabolic dysfunction in rat male offspring. *Nutrition and Metabolism*. 15(1);1-16, 2018.
29. Carlsson A. Dopamine in The Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. Sayfa 1-13, 2003.

30. Cascella NG, Schretlen DJ, Sawa A. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility? *NeurosciRes.* 63:227–235, 2009.
31. Chang YT, Chen PC, Tsai IJ, Sung FC, Chin ZN, Kuo HT, Tsai CH, Chou IC. Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: A population-based retrospective cohort study. *Epilepsia.* 52(11);2036–2042, 2011.
32. Clemens TL, Garrett KP, Zhou XY, Pike JW, Haussler MR, Dempster DW. Immunocytochemical localization of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in target cells. *Endocrinology.* 122:1224–1230, 1988.
33. Contestabile A, Ciani E, Contestabile A. Dietary restriction differentially protects from neurodegeneration in animal models of excitotoxicity. *Brain Research.* 1002:162–166, 2004.
34. Corradini I, Focchi E, Rasile M, Morini R, Desiato G, Tomasoni R, Lizier M, Ghirardini E, Fesce R, Morone D, Barajon I, Antonucci F, Pozzi D, Matteoli M. Maternal immune activation delays excitatory-to-inhibitory Gamma-Aminobutyric Acid switch in offspring. *Biol Psychiatry.* 83(8);680-691, 2018.
35. Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry.* 46(12);1145-50, 1989.
36. Cuia X, Pelekanosa M, Burnea THJ, McGratha JJ, Eylesa DW. Maternal vitamin D deficiency alters the expression of genes involved in dopamine specification in the developing rat mesencephalon. *Neuroscience Letters.* 486:220–223, 2010.
37. Dressler A, Hañfele C, Giordano V, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, Groppe G, Samuelli S, Feucht M, Male C, Repp A. The ketogenic diet including breast milk for treatment of infants with severe childhood epilepsy: feasibility, safety, and effectiveness. *Breastfeeding Medicine.* Epub ahead of print, 2019.
38. Eßlinger M, Wachholza S, Manitz MP, Plümpera J, Sommerer R, Juckela G, Friebe A. Schizophrenia associated sensory gating deficits develop after adolescent microglia activation. *Brain, Behavior, and Immunity.* 159(16);30139-8, 2016.
39. Engelborghs S, D’hooge R, De Deyn P. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belgica.* 100:201–213, 2000.

40. Erben RG, Soegiarto DW, Weber K, Zeitz U, Lieberherr M, Gniadecki R, Moller G, Adamski J, Balling R. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D. *Mol. Endocrinol.* 16:1524–1537, 2002.
41. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.* 29:21–30, 2005.
42. Fatemi, SH, Sidwell R, Kist D, Akhter P, Meltzer HY, Bailey K, Thuras P, Sedgwick J. Differential expression of synaptosome-associated protein 25 kDa [SNAP-25] in hippocampi of neonatal mice following exposure to human influenza virus in utero. *Brain Res.* 800(1);1-9, 1998.
43. Felipe A, Villarroya F, Mampel T. Effects of maternal hypocaloric diet feeding on neonatal rat brown adipose tissue. *Biology of the Neonate.* 53(2);105-112, 1988.
44. Fisher RS, Boas WE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilep.* 46:470–472, 2005.
45. Freedman R, Hunter SK, Hoffman MC. Prenatal primary prevention of mental illness by micronutrient supplements in pregnancy. *Am J Psychiatry.* 175(7);607-619, 2018.
46. Frixione E. Pneuma–fire interactions in Hippocratic physiology. *J Hist Med Allied Sci.* 68:505–528, 2012.
47. Fu GK, Lin D, Zhang MYH, Bikle DD, Shackleton CHL, Miller WL, Portale AA. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol. Endocrinol.* 11:1961–1970, 1997.
48. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: A decade in review. *Psychopharmacology.* 156:117-154, 2001.
49. Geyer MA, Swerdlow NR. Measurement of startle response, prepulse inhibition, and habituation. *Current protocols in neuroscience.* Unit 8.7.1., On-Line edition, John Wiley & Sons, Inc. 2005.

50. Grecksch G, Becker A, Rauca C. Effect of age on pentylenetetrazol-kindling and kindling-induced impairments of learning performance. *Pharmacol Biochem Behav.* 56(4);595-601, 1997.
51. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research. Cognition.* 1:1-9, 2014.
52. Guimarães LR, Jacka FN, Gama CS, Berk M, Leitão-Azevedo CL, Belmonte de Abreu MG, Inês Lobato M, Cristina Andreazza A, Cereséra KM, Kapczinska F, Belmonte-de-Abreu P. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry.* 32:1595–1598, 2008.
53. Harrison PJ. Metabotropic glutamate receptor agonists for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry.* 192:86-87, 2008.
54. Haseeb A, Asano E, Juhász C, Shah A, Sood S, Chugani HT. Young patients with focal seizures may have the primary motor area for the hand in the postcentral gyrus. *Epilepsy Res.* 76:131–139, 2007.
55. Hemmerle AM, Ahlbrand R, Bronson SL, Lundgren KH, Richtand NM, Seroogy KB. Modulation of schizophrenia-related genes in the forebrain of adolescent and adult rats exposed to maternal immune activation. *Schizophr Res.* 168(0);411–420, 2015.
56. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry.* 61:731–736, 2004.
57. Jing Y, Zhang H, Wolff AR, Bilkey DK, Liu, P. Altered arginine metabolism in the hippocampus and prefrontal cortex of maternal immune activation rat offspring. *Schizophrenia Research.* 148(1-3);151-6, 2013.
58. Kaboutari J, Zendejdel M, Habibian S, Azimi M, Shaker M, Karimi B. 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, 2012.
59. Kapur S, Lecrubier Y. Dopamine in The Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. 2003.
60. Kaputlu I, Uzbay T. L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Research.* 753(1);98-101, 1997.

61. Karatoy EB, *Renal Transplantasyon ve 1, 25-(OH)₂-Vitamin D₃. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s.10, s.12-13, Antalya, 2015.*
62. Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR. Effects of a formula-based ketogenic diet on refractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet. *Iran J Child Neurol.* 13(4):83-90, 2019.
63. Kayir H, Goktalay G, Yavuz O, Uzbay TI. Impact of baseline prepulse inhibition on nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Behavioural Brain Research.* 216:275-280, 2011.
64. Kelleher JP. Current and Future Developments in Psychopharmacology. Amsterdam: Benecke N.I, Sayfa 257-285, 2005.
65. Kesby JP, Turner KM, Alexander S, Eyles DW, McGrath, JJ, Burne THJ. Developmental vitamin D deficiency alters multiple neurotransmitter systems in the neonatal rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience.* 62:1-7, 2017.
66. Khan AU, Akram M, Daniyal M, Akhter N, Riaz M, Akhtar N, Shariati MA, Anjum F, Khan SG, Parveen A, Ahmad S. Awareness and current knowledge of epilepsy. *Metabolic Brain Disease*, Epub ahead of print, 2019.
67. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T. Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational diabetes. *Diabetes.* 40(2);165-71, 1991.
68. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: Insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 50:729-742, 2001.
69. Kotagale NR, Taksande BG, Wadhvani PJ, Palthade MW, Mendhi SM, Gawande DY, Hadole PN, Chopde CT. Psychopharmacological study of agmatine in behavioral tests of schizophrenia in rodents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 100:398-403, 2012.
70. Light GA, Braff DL. Sensory gating deficits in schizophrenia: Can we parse the effects of medication, nicotine use, and changes in clinical status? *Clinical Neuroscience Research.* 3:47-54, 2003.
71. Lin YJ, Huang LT, Tsai CC, Sheen JM, Tiao MM, Yu HR, Lin IC, Tain YL. Maternal high fat diet sex specifically alters placental morphology and

- transcriptome in rats: Assessment by next-generation sequencing. *Placenta*. 78:44-53, 2019.
- 72.** Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. III: Psychiatric aspects in childhood and adult life. *Dev Med Child Neurol*. 21:630–636, 1979.
- 73.** Lindsley CW, Shipe WD, Wolkenberg SE, Theberge CR, Williams DL, Sur C, Kinney GG. Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 6:771-785, 2006.
- 74.** Maat A, van Montfort SJT, de Nijs J, Derks EM, Kahn RS, Linszen DH, van Os J, Wiersma D, Bruggeman R, Cahn W, de Haan L, Krabbendam L, Myin-Germeys I. Emotion processing in schizophrenia is state and trait dependent. *Schizophrenia Research*. 161:392-398, 2015.
- 75.** Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 17:103–108, 2010.
- 76.** Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *Ö.M.Ü. Tıp Dergisi*. 14(3);147-186, 1997.
- 77.** Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, Takei N. A poly diagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *SchizophrRes*. 69:189–201, 2004.
- 78.** Mazarati AM, Lewis ML, Pittman QJ. Neurobehavioral comorbidities of epilepsy: Role of inflammation. *Epilepsia*. 58(3);48–56, 2017.
- 79.** McAfee AT, Chilcott KE, Johannes CB, Hornbuckle K, Hauser WA, Walker AM. The incidence of first provoked and unprovoked seizure in pediatric patients with and without psychiatric diagnoses. *Epilepsia*. 48:1075–1082, 2007.
- 80.** McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 19:15-33, 2020.
- 81.** McGavin KJ, Goa KL. Aripiprazole. *CNS Drugs*. 16:779-786, 2002.
- 82.** Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*. 45:189–192, 1988.

83. Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL. Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology*. 43:1073–1077, 1993.
84. Meyer U, Feldon J, Schedlowski M, Yee BK. Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 29(6):913-947, 2005.
85. Meyer U, Feldon J. Epidemiology driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 90:285-326, 2010.
86. Meyer U, Spoerri E, Yee BK, Schwarz MJ, Feldon J. *Schizophr Bull*. 36(3):607–623, 2010.
87. Millier A, Schmidt U, Angermeyer MC, Chauhan D, Murthy V, Toumi M, Cadi-Soussi N. Humanistic burden in schizophrenia: A literature review. *Journal of Psychiatric Research*, 54:85-93, 2014.
88. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gomez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*. 112(4):803–14, 2002.
89. Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sorensen TL, Hougaard D, Yolken RH. Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 33(3):741-744, 2007.
90. Nazıroğlu M, Özkan FF, Hapil SR, Ghazizadeh V, Çiğ B. Epilepsy but not mobile phone frequency (900 Mhz) induces apoptosis and calcium entry in hippocampus of epileptic rat: involvement of trpv1 channels. *J. Membrane Biol*. 248:83-91, 2015.
91. Palha AP, Esteves MF. The origin of dementia praecox. *Schizophrenia Research*. 28:99-103, 1997.
92. Peak JN, Turner KM, Burne THJ. The effect of developmental vitamin D deficiency in male and female Sprague–Dawley rats on decision-making using a rodent gambling task. *Physiology & Behavior*. 138:319–324, 2015.
93. Perez MM, Trimble MR. Epileptic psychosis – diagnostic comparison with process schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 137:245–249, 1980.
94. Perry W, Geyer MA, Braff DL. Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*. 56:277-281, 1999.

95. Perry W, Minassian A, Feifel D, Braff DL. Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biological Psychiatry*. 50:418-424, 2001.
96. Pomar CA, Castro H, Picó C, Serra F, Palou A, Sánchez J. Cafeteria diet consumption during lactation in rats, rather than obesity per se, alters mir-222, mir-200a, and mir-26a levels in milk. *Mol Nutr Food Res*. 30:e1800928, 2019.
97. Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J. Chem. Neuroanat*. 16:135–145, 1999.
98. Ogassawara TB, Joaquim A, Coelho CP, Bernardi MM, Teodorov E, Martins MFM, Kirsten TB, Bonamin LV, Dossa PD, Viebig LB, Bondan EF. Food deprivation in F0 generation and hypercaloric diet in F1 generation reduce F2 generation astrogliosis in several brain areas after immune challenge. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 64:29-37, 2018.
99. Oertel-Knöchel V, Bittner RA, Knochel C, Prvulovic D, Hampel H. Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Progress in Neurobiology*. 95:686-702, 2011.
100. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ*. 331:23, 2005.
101. Raasch W, Regunathan S, Li G, Reis DJ. Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life Sciences*. 56:2319-2330, 1995.
102. Ramchand CN, Das I, Gliddon A, Hirsch SR. Role of polyamines in the membrane pathology of schizophrenia: A study using fibroblasts from schizophrenic patients and normal controls. *Schizophrenia Research*. 13:249-253, 1994.
103. Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: An endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter in brain. *Journal of Autonomic Nervous System*. 72:80-85, 1998.
104. Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends in Pharmacological Science*, 21:187-193, 2000.

105. Roach ATI, Chaitanya G, Riley KO, Muhlhofer W, Pati S. Optimizing therapies for neurobehavioral comorbidities of epilepsy using chronic ambulatory electrocorticography. *Epilepsy & Behavior*. 102:106814, 2019.
106. Rojic-Becker D, Portero-Tresserra M, Martí-Nicolovius M, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G. Caloric restriction modulates the monoaminergic and glutamatergic systems in the hippocampus, and attenuates age-dependent spatial memory decline. *Neurobiology of Learning and Memory*. 166:107, 2019
107. Ruskin DN, Murphy MI, Slade SL, Masino SA. Ketogenic diet improves behaviors in a maternal immune activation model of autism spectrum disorder. *PLoS ONE*. 12(2);1-14, 2017.
108. Sadeghifar F, Penry VB. Mechanisms and uses of dietary therapy as a treatment for epilepsy: A review. *Glob Adv Health Med.eCollection*, 2019.
109. Santos VR, Kobayashi I, Hammack R, Danko G, Forcelli PA. Impact of strain, sex, and estrous cycle on gamma butyrolactone-evoked absence seizures in rats. *Epilepsy Res*. 147:62–70, 2018.
110. Sapmaz M, Normal ve süperovule farelerde iyonizan radyasyonun ovaryum morfolojisi, östrus siklusu ve ovulasyon oranı üzerine etkilerinin incelenmesi. T.Ü. Histoloji ve Embriyoloji doktora programı, Doktora Tezi, 2008.
111. Sarker G, Litwan K, Kastli R, Peleg-Raibstein D. Maternal over nutrition during critical developmental periods leads to different health adversities in the offspring: relevance of obesity, addiction and schizophrenia. *Sci Rep*. 9:17322, 2019.
112. Scharfman HE, MacLusky NJ. Sex differences in the neurobiology of epilepsy: a preclinical perspective. *Neurobiol Dis*. 72:180–192, 2014.
113. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manuel of Clinical Pharmacology*. Fourth Edition, Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2003.
114. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *Journal of Psychopharmacology*. 23:65-73, 2009.
115. Shimada T, Yamagata K. Pentylentetrazole-Induced kindling mouse model. *J Vis Exp*. 12:136, 2018.

116. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 54(1);70–5, 2003.
117. Siddeek B, Mauduit C, Chehade H, Blin G, Liand M, Chindamo M, Benahmed M, Simeoni U. Long-term impact of maternal high-fat diet on offspring cardiac health: role of micro-RNA biogenesis. *Cell Death Discovery*. 5:71, 2019.
118. Slater E, Beard AW, Glithero E. The schizophrenia like psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry*. 109:95–150, 1963.
119. Smolders S, Notter T, Smolders SMT, Rigo JM, Brône B. Controversies and prospects about microglia in maternal immune activation models for neurodevelopmental disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*. 159(18);30217-4, 2018.
120. Snell GD. *Biology of Mouse*.p.55-89,USA, Dover Publications, 1956.
121. Sorensen HJ, Mortensen EL, Reinisch JM, Mednick SA. Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 35(3);631-637, 2009.
122. Stefan M, Travis M, Murray RM. *An atlas of schizophrenia*. London: The Parthenon Publishing Group, 2002.
123. Stefansson SB, Olafsson E, Hauser WA. Psychiatric morbidity in epilepsy: a case controlled study of adults receiving disability benefits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64:238–241, 1998.
124. Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury–induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced “epilepsy”. *Stroke*. 32:2344–2350, 2001.
125. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Haussler MR, McLachlan DR. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 13:239–250, 1992.
126. Suvisaari J, Haukka J, Tankkanen A, Hovi T, Lönngvist J. Association between prenatal exposure to polio virus infection and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 156(7);1100-1102, 1999.

- 127.** Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*. 51:139-154, 1994.
- 128.** Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 58:192-200, 1995.
- 129.** Swerdlow NR, Light GA, Sprock J, Calkins ME, Green MF, Greenwood TA, et al. Deficient prepulse inhibition in schizophrenia detected by the multi-site COGS. *Schizophrenia Research*. 152:503-512, 2014.
- 130.** Tabor CW, Tabor H. Polyamines. *Annual Review of Biochemistry*. 53:749-790, 1984.
- 131.** Torrey EF, Rawlings R, Waldman IN. Schizophrenic births and viral diseases in two states. *SchizophrRes*. 1(1);73-77, 1988.
- 132.** Uzbay IT. *Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2004.
- 133.** Uzbay IT. In: *Şizofreni I*, 147-167. III. Baskı, İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş., 2005.
- 134.** Uzbay IT, Kayir H, Ceyhan M. Effects of tianeptine on onset time of pentylenetetrazole-induced seizures in mice: possible role of adenosine A1 receptors. *Neuropsychopharmacology*. 32(2);412-416, 2007.
- 135.** Uzbay IT. *Nöropsikofarmakoloji. Rasyonel İlaç Kullanımı*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007.
- 136.** Uzbay T. Şizofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve beyin poliamin sistemi. *Klinik Psikiyatri*. 12:188-196, 2009.
- 137.** Uzbay İT. Şizofreni tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 20(2);175-182, 2009.
- 138.** van Luijtelaar G, Yilmaz Onat F, Gallagher MJ. Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol Dis*. 72:167-179, 2014.
- 139.** Vasilev DS, Tumanova NL, Kim KK, Lavrentyeva VV, Lukomskaya NY, Zhuravin IA, Magazanik LG, Zaitsev AV. Transient morphological alterations in

- the hippocampus after pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Neurochemical Research*. 43(8);1671-1682, 2018.
- 140.** Veenstra TD, Prufer K, Koenigsberger C, Brimijoin SW, Grande JP, Kumar R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res*. 804:193–205, 1998.
- 141.** Wen Y, Wu Q, Shia Q, Xiea Y, Dan W, Chenc YM, Ma L. UCH-L1 inhibition aggravates mossy fiber sprouting in the pentylenetetrazole kindling model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 503(4);2312-2318, 2018.
- 142.** Winther G, Elfving B, Müller HK, Lund S, Wegener G. Maternal high-fat diet programs offspring emotional behavior in adulthood. *Neuroscience*. 15(388);87-101, 2018.
- 143.** Witten L, Oranje B, Mørk A, Steiniger-Brach B, Glenthøj BY, Bastlund JF. Auditory sensory processing deficits in sensory gating and mismatch negativity-like responses in the social isolation rat model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. 266:85-93, 2014.
- 144.** Wolff AR, Bilkey DK. The maternal immune activation (MIA) model of schizophrenia produces pre-pulse inhibition (PPI) deficits in both juvenile and adult rats but these effects are not associated with maternal weight loss. *Behavioural Brain Research*. 213:323–327, 2010.
- 145.** Wottonand CJ, Goldacre MJ. Coexistence of schizophrenia and epilepsy: Record-linkage studies. *Epilepsia*. 53(4);e71–e74, 2012.
- 146.** Yegla B, Foster T. Effect of systemic inflammation on rat attentional function and neuroinflammation: possible protective role for food restriction. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 11:296-309, 2019.
- 147.** Yin P, Zhang XT, Li J, Yu L, Wang JW, Lei GF, Sun RP, Li BM. Maternal immune activation increases seizure susceptibility in juvenile rat offspring. *Epilepsy Behav*. 47:93-7, 2015.
- 148.** Yilmaz I, Sezer Z, Kayir H, Uzbay IT. Mirtazapine does not affect pentylenetetrazole and maximal electroconvulsive shock-induced seizures in mice. *Epilepsy and Behavior*. 11(1);1-5, 2007.

149. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D-3-1 alpha-hydroxylase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:888–894, 2001.
150. Zhang J, Jing Y, Zhang H, Bilkey DK, Liu P. Effects of maternal immune activation on brain arginine metabolism of postnatal day 2 rat offspring. *Schizophrenia Research.* 192:431-441, 2018.
151. Zhao Q, Wang Q, Wang J, Tang M, Huang S, Peng K, Han Y, Zhang J, Liu G, Fang Q, You Z, Maternal immune activation-induced PPAR γ -dependent dysfunction of microglia associated with neurogenic impairment and aberrant postnatal behaviors in offspring. *Neurobiology of Disease.* 125:1-13, 2019.
152. Zortea K, Fernandes BS, Guimarães LR, Francesconi LP, Lerscha C, Gama CS, Schroeder R, Zanotto-Filho A, Moreira JC, Lobato MIR, Belmonte-de-Abreu PS. Reduced serum non-enzymatic antioxidant defense and increased lipid peroxidation in schizophrenic patients on a hypocaloric diet. *Neuroscience Letters.* 512:43–47, 2012.

10. ETİK KURUL ONAYI

T.C.

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

Sayı: 2018-21

Konu: Ü.Ü-HADYEK

26. kurul toplantısı

02.10.2018

Sayın Ayşe Özçetin Şenöz

“MIA şizofreni modelinde, beslenme paternlerinin ön uyarıcı aracılığıyla inhibisyonu test yöntemi ile incelenmesi ve epilepsi üzerine etkilerinin araştırılması” adlı 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 / Dekan / Moleküler Biyoloji ve Genetik -
Bölüm Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Emel Serdaroğlu KAŞIKÇI
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

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

Dr. Öğr. Üyesi Fadime CANBOLAT
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi

Burcu ÇEVRELİ
Veteriner Hekim
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma
Merkezi

Yelda İBADI
Araştırma Görevlisi
İTBF / Psikoloji (İngilizce)

Doç. Dr. Mesut KARAHAN
SHMYO / Biyomedikal Cihaz Teknolojisi

Mustafa ALPER
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Akif GÜZTOKLUSU (Katılmadı)
Sivil Üye

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ayşe	Soyadı	Özçetin Şenöz
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	28.03.1990
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	TC Kimlik No	-
E-mail	ozcetinayse@gmail.com	Tel	-

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Üsküdar Üniversitesi	2015
Lisans	Haliç Üniversitesi	2012
Lise	Özel Ümraniye İrfan Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl – Yıl)
1.	Öğretim Yardımcısı	Üsküdar Üniversitesi	2017 – Devam Ediyor
2.	Öğretim Görevlisi	Avrupa Meslek Yüksekokulu	2016 - 2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Orta	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınavı	Notu
YDS	60

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	70,08383	69,57483	64,14870

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	Çok iyi
Microsoft Office	Çok iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities):

1. Tezcan A.H., Ozcetin A., Ozlu O., Cevreli B., Uzbay T., “Locomotor stimulation by acute propofol administration in rats: Role of the nitrenergic system”, Pharmacological Reports, 67(5):980-5, 2015.
2. Ozcetin A., Cevreli B., Uzbay T., “Investigation of the role of alpha-2 adrenergic receptors on prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats”, Synapse, 70(12):501-507, 2016.
3. Öz P., Kaya Yertutanol F.D., Gözler T., Özçetin A., Uzbay I.T., “Lesions of the paraventricular thalamic nucleus attenuates prepulse inhibition of the acoustic startle reflex”, Neurosci Lett., 642:31-36, 2017.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

1. Turan F., Ozcetin A., Katranlı F., Sayar G.H., “Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia with treatment-refractory auditory hallucinations”, (poster) 11. Uluslararası Kognitif Nörobilim Kongresi, Mayıs 2014.
2. Uzbay T., Cevreli B., Ozcetin A., Goktalay G., Kayir H., “Effects of harmine on prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats”, (poster) 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 2014.

3. Uzbay T., Ozcetin A., Cevreli B., “The role of alpha-2 adrenergic receptors on prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats”, (poster) 5th European Conference on Schizophrenia Research, September 2015.
4. Çevreli B., Kulaksız H., Gözler T., Özçetin Şenöz A., Serdaroğlu Kaşıkçı E., Midi A., “Evaluation of long-term quercetin administration on age-related oxidative stress induced by d-galactose in rats”, (poster) IV. International Congress on Applied Biological Sciences, 3-5 May 2018.
5. Ozcetin Senoz A., Uzbay İ.T., “Sıçanlarda agmatin ve poliamin yolağının şizofrenideki rolünün akustik irkilme refleksinin ön uyarın aracılı inhibisyonu yöntemi ile araştırılması”, (sözlü sunum), Fifth International Mediterranean Congress On Natural Sciences, Health Sciences And Engineering (Mensec V), 10-12 Sep 2019.

Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler:

1. Ayşe Özçetin Şenöz, “Şizofreni: Agmatin ve poliamin yolağının şizofrenideki rolü”, Lambert Academic Publishing, 11.01.2018.

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Ozcetin A., Turan F., Hızlı Sayar G., (2014), “Nicotine and alcohol dependence in schizophrenia”, The Journal of Neurobehavioral Sciences, June 2014.
2. Hızlı Sayar G., Turan F., Ozcetin A., Katranlı F., “Repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of treatment–refractory auditory hallucinations: A case report”, Literatür Sempozyum, 1(5): 48-50, 2015.

Katıldığı kongreler ve toplantılar:

1. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, 1. Stem Cell Symposium, 03/2010.
2. Yeditepe Üniversitesi, 1. Biotechnology Congress, 05/2010.
3. Boğaziçi Üniversitesi, Molecular Biology And Genetic Weekend 6, 04/2011.

4. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 8. National Biological Psychiatry Congress, 06/2011.
5. Kocaeli Üniversitesi, 1. International Stem Cell Research Congress, 09/2011.
6. Marmara Üniversitesi, 2. Stem Cell Symposium 12/2011.
7. Marmara Üniversitesi, 3. Stem Cell Symposium, 11/2012.
8. Üsküdar Üniversitesi, 11. Uluslararası Kognitif Nörobilim Kongresi, 05/2014.
9. İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü, Deneysel Tasarım ve Ön Biyoistatistik Sempozyumu, 09/2014.
10. Üsküdar Üniversitesi, Neuropsychopharmacology Symposium and Workshop Attendance, 10/2014.
11. Üsküdar Üniversitesi, XII. Uluslararası Kognitif Nörobilim Kongresi, 05/2015.
12. Üsküdar Üniversitesi, 13. Uluslararası Kognitif Nörobilim Kongresi, 05/2016.

Alınan Sertifikalar:

1. Yeditepe Üniversitesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 01/2014.
2. Üsküdar Üniversitesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu Eğitici Sertifikası (Teorik), 06/2015.
3. Üsküdar Üniversitesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu Eğitici Sertifikası (Teorik ve Uygulama), 02/2016.
4. Üsküdar Üniversitesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu Eğitici Sertifikası (Teorik ve Uygulama), 01/2017.
5. Üsküdar Üniversitesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu Eğitici Sertifikası (Teorik ve Uygulama), 01/2018.