

Epileptik Sıçanlarda Kronik Yüzme Egzersizi ve E Vitamini Desteğinin Kemik Element Metabolizması Üzerine Etkisi

The Effect of Chronic Swimming Exercise and Vitamin E Supplementation on Bone Element Metabolism in Epileptic Rats

Saltuk Buğra BALTACI¹, Erkut TUTKUN², Mustafa AYYILDIZ³, Erdal AĞAR³, Gökhan ARSLAN³, Rasim MOĞULKOÇ⁴, Abdülkerim Kasım BALTACI⁴

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Bursa, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

⁴Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada kronik yüzme egzersizi ve E vitamini uygulamasının epileptik sıçanların kemik dokusundaki element düzeylerini nasıl etkilediğinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Toplam 48 adet sıçan kullanılan çalışmada hayvanlar eşit sayıda altı gruba ayrıldı: Grup 1 Kontrol, Grup 2 Yüzme, Grup 3 Yüzme+E Vitamini, Grup 4 Yüzme+Epilepsi, Grup 5 Yüzme+Epilepsi+E Vitamini, Grup 6 Epilepsi. Vitamin E, hayvanlara kronik olarak üç ay boyunca gün aşırı olarak gavaj yöntemi ile 500 mg/kg dozda verildi. Hayvanlarda son vitamin E alımından 24 saat sonra penisilin ile epileptiform aktivite oluşturuldu. Egzersiz programı günlük 30 dakikalık yüzme oturumları şeklinde uygulandı. Uygulamalar sonunda hayvanlardan alınan kemik doku örneklerinde kalsiyum, krom, bakır, demir, magnezyum, mangan, kurşun ve çinko ($\mu\text{g}/\text{gram}$ doku) düzeyleri atomik emisyon cihazında tayin edildi.

Bulgular: Epilepsi gruplarının tamamında kemik krom düzeyleri kontrol gruplarına oranla önemli şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). En düşük kemik kalsiyum, magnezyum ve çinko değerleri epilepsi ve epilepsili yüzme gruplarında elde edildi ($p<0,05$). E vitamini uygulaması epilepsili yüzme grubunda kemik kalsiyum, magnezyum ve çinko düzeylerini epilepsi ve epilepsili yüzme gruplarına oranla önemli şekilde artırdı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmanın bulguları epileptik sıçan modelinde bozulan kemik dokusundaki kalsiyum, magnezyum ve çinko metabolizmasının E vitamini uygulamasıyla düzeldiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, E vitamini, kemik element metabolizması, sıçan, yüzme egzersizi

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to investigate the effects of chronic swimming exercise and vitamin E administration on elemental levels in the bone tissue of epileptic rats.

Methods: Forty-eight rats were divided into six groups: Control, Swimming, Swimming+vitamin E, Swimming+Epilepsy, Swimming+Epilepsy+vitamin E, and Epilepsy. Vitamin E was administered to the animals chronically by gavage at a dose of 500 mg/kg every other day for 3 months. Epileptiform activity was induced with penicillin in animals 24 hours after the last vitamin E intake. The exercise program consisted of daily 30-minute swimming sessions. At the end of the treatment period, the levels of calcium, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, lead, and zinc ($\mu\text{g}/\text{gram}$ tissue) in bone tissue samples were measured using an atomic emission device.

Results: The results showed that all epileptic groups had significantly lower bone chromium levels compared to the control groups ($p<0.05$). The epileptic, and epileptic swimming groups had the lowest levels of bone calcium, magnesium, and zinc ($p<0.05$). Vitamin E administration resulted in a significant increase in bone calcium, magnesium, and zinc levels in the epileptic swimming group with vitamin E compared to the epileptic and epileptic swimming groups. ($p<0.05$).

Conclusion: The findings of the study show that the administration of vitamin E improves calcium, magnesium, and zinc metabolism in the deteriorated bone tissue of the epileptic rat model.

Keywords: Bone elemental metabolism, epilepsy, rat, swimming exercise, vitamin E

Cite this article as: Baltacı SB, Tutkun E, Ayyıldız M, Arslan G, Moğulkoç R, Baltacı AK. Epileptik Sıçanlarda Kronik Yüzme Egzersizi ve E Vitamini Desteğinin Kemik Element Metabolizması Üzerine Etkisi. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:113–118.

Öne Çıkan Noktalar

- Epilepsi kemik element metabolizmasında değişikliklere yol açar.
- Kronik egzersiz epilepside bozulan kemik metabolizmasını düzeltmez.
- E vitamini desteği epilepside bozulan kemik element metabolizmasını düzeltir

GİRİŞ

Nörolojik bir bozukluk olan epilepsi bazen bilinç kaybına ve sıra dışı davranışlara da neden olabilen anormal beyin aktivitesi ile karakterize bir hastalık tablosudur (1). Aynı zamanda küresel bir halk sağlığı sorunu olan epilepsi hastalığı yeryüzünde yaklaşık 70 milyon insanı etkilemekte ve bu rakama her yıl 100 bin kişi eklenmektedir (2,3). Çevresel ve genetik faktörlerin epilepsiyi ilişkili olduğu bilinmesine rağmen epilepsiye yol açan temel patolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (2,3).

Epilepsi'nin ve epilepsi tedavisinin kemik sağlığı ile ilişkili olabileceği yönünde veriler literatürde artmaktadır. Epilepsisi olan kişilerde fraktür riski 2-3 kat artmıştır (4). Bu risk artışının nedenleri arasında düşmeye ve kemiklerin zorlanmaya maruz kalmasına yol açan nöbetler, antiepileptik ilaçların bizatihi kendisi (olasılıkla kemik mineral eksikliği oluşturabilmeleri, sedasyona yol açarak ya da toksik doza ulaştıklarında denge sorunu oluşturarak) sayılabilir (4). Antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen 120 yetişkin hastanın sağlıklı kontrolleriyle karşılaştırıldığında iyonize kalsiyum değerlerinde azalma, parathormon konsantrasyonlarında artma ve kemik element metabolizmasında bozulma tespit edilmiştir (5). Zaten antiepileptik ilaç kullanımı azalmış kemik mineral-element yoğunluğuyla ilişkilendirilmiştir (6). Ancak epilepsi hastalarında travmatik olmayan kırıklarda da artış bildirilmektedir (7). Epileptik nöbet tipinin kırık riskini etkilediği tonik-klonik nöbeti olan hastalarda kırık riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (8). Epilepsi tipinin yanı sıra süresinin de kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (9). Kırık riskiyle beraber epilepsi hastalarında kemik mineral yoğunluğunda da önemli azalma vardır (7). Epilepside kemik metabolizmasının etkileyen bir diğer diğer faktörde epilepsiye eşlik eden nörolojik bozukluklar nedeniyle fiziksel aktivitedeki kısıtlamalardır (4).

Epilepsili çocuklar ve ergenlerin spor aktiviteleri sırasında uzun süreli nöbetler yaşayabileceği bildirilmiştir (9). Bu nedenle de epilepsili kişilere spor ve egzersize katılmamaları tavsiye edilir. Ancak mevcut kanıtlar şunu göstermektedir ki; fiziksel egzersiz veya aktif spor yapmak iyi sağlık durumunu sürdürülebilir, psikososyal faydalar sağlayabilir ve nöbet nöbet kontrolünü olumlu yönde etkileyebilir (10). Ancak yine de epileptik hastalara spor önerirken bir nöbet meydana geldiğinde potansiyel yaralanma ve ya ölüm riskine yol açmayacak ek bir risk içermeyen spor branşları göz önünde bulundurulmalıdır (10). Bu noktadan hareketle epilepsi hastalarının uygun spor branşları göz önünde bulundurulurken egzersiz ve spora teşvik edilmesi önerilmektedir (10).

Güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olan vitamin E uygulamasının sıçan epilepsi modelinde nöbetleri azaltabileceği rapor edilmiştir (11). Yine epileptik sıçanlarda bozulan beyin element metabolizması üzerinde vitamin E desteğinin sınırlı da olsa düzenleyici bir etkiye yol açabileceği rapor edilmiştir (12).

Son yıllarda kemik metabolizması anormallikleri ile epilepsi arasındaki ilişkinin araştırılmasında artan bir ilgi vardır (13). Epilepside bozulan

kemik ve element metabolizmasının araştırılması risk altındaki hastaların belirlenmesine de imkân sağlayacaktır. Bunun sonucunda da profilaktik ve terapötik önlemlerin planlanması daha kolay olacaktır.

Epilepsi üzerine yapılan araştırmaların sınırlılığı ve zorluğu araştırmacıları epileptik hayvan modellerine yönlendirmiştir. Bu modellerden en yaygın kullanılanlardan birisi de penisilin modelidir. Bu çalışmanın amacı da epilepsi oluşturulmuş sıçanlarda kronik yüzme egzersizi ve E vitamini uygulamasının kemik dokusundaki element düzeylerini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

YÖNTEM

Bu çalışmanın deneysel aşamaları Wistar cinsi erişkin erkek sıçanlar üzerinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışmanın analiz aşamaları ise Selçuk Üniversitesinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (2010/36). Toplam 48 adet sıçan kullanılan araştırmada hayvanlar eşit sayıda altı gruba ayrıldı.

Çalışma Grupları

Sıçanlar aşağıdaki gibi altı gruba ayrıldı:

Grup 1, Kontrol: Hiçbir uygulamanın yapılmadığı grup.

Grup 2, Yüzme: Üç ay boyunca günde yarım saat yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 3, E Vitamini Uygulanan Yüzme: Üç ay boyunca günde yarım saat yüzme egzersizi yaptırılan ve gün aşırı olarak üç ay boyunca gavaj yöntemi ile 500 mg/kg dozda E vitamini uygulanan grup.

Grup 4, Epileptik Yüzme: Üç ay boyunca günde yarım saat yüzme egzersizi yaptırılan ve son yüzme egzersizinden 24 saat sonra epileptiform aktivite oluşturulan grup.

Grup 5, E Vitamini Uygulanan Epileptik Yüzme: Üç ay boyunca günde yarım saat yüzme egzersizi yaptırılan ve gün aşırı olarak üç ay boyunca gavaj yöntemi ile 500 mg/kg dozda E vitamini uygulanan, son vitamin E verilmesinden 24 saat sonra epileptiform aktivite oluşturulan grup.

Grup 6, Epilepsi: Epileptiform aktivite oluşturulan epileptik kontrol grubu.

Deney Hayvanları

Deney hayvanları 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ve standart oda sıcaklığı (21±1°C) sağlanan ortamda tutuldu. Grup 3 ve 5'i oluşturan hayvanlara gün aşırı olarak üç ay boyunca gavaj yöntemi ile 500 mg/kg dozda E vitamini verildi. Yüzme egzersizleri de dâhil bütün işlemler saat 10-12 aralığında gerçekleştirildi. Deneysel uygulamaları takiben sakrifiye edilen hayvanlardan kemik doku örnekleri alındı. Alınan (femur) doku örnekleri analiz zamanına kadar -35°C'de muhafaza edildi.

Deneysel Uygulamalar

Yüzme Egzersizi

Egzersiz 90×45×45 cm boyutlarında, ısıya dayanıklı, sabit ısıda kalmasını sağlayan (32-33°C) termostatlı cam yüzme havuzunda gerçekleştirildi. Egzersizler 90 gün boyunca her gün 10-12 saatleri arasında 30 dakikalık yüzme egzersizleri şeklinde uygulandı. Sıçanlarda 30 dakika ile 60 dakika arasındaki yüzme egzersizlerinin orta düzeyde stres oluşturduğu kabul edilmektedir (14). Bu nedenle çalışmamızda stres faktörlerini en aza indirmek için egzersiz süresini 30 dakikalık yüzme egzersizi olarak

programladık.Yüzme egzersizleri ikerli gruplar halinde yaptırıldı. Doksan gün süren yüzme periyodu tamamlandıktan 24 saat sonra, sıçanlar epileptiform aktivitenin indüklenmesi için hazırlandı.

Cerrahi İşlemler ve Penisilin Uygulaması

Cerrahi işlemin yapılmasından 12 saat önce aç bırakılan sıçanlara 1,2 gr/kg üreten intraperitoenal yoldan verilerek anestezi uygulandı. Sıçanların başının üst kısmındaki tüyler temizlendi, ardından operasyon masasına sabitlendi. Hayvanın kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda, ortalama 3 cm uzunluğundaki bir kesi ile açıldı, yumuşak dokuda meydana gelebilecek kanamalar elektrokoter vasıtasıyla önleildi. Sol somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırılıp kafatası bir tur motoruyla inceltirilerek kafatası kemiği dikkatlice kaldırıldı, bu işlem sırasında kemik dokuda meydana gelebilecek kanamalar bonewax (kemik mumu) ile engellendi. Sürtünmeden kaynaklanan ısınmayı önlemek amacıyla zaman zaman kafatası üzerine serum fizyolojik emdirilmiş spanç ile tampon yapıldı. Kafatası kemiği tamamen uzaklaştırıldıktan sonra dura mater dikkatlice kaldırıldı (12). Penisilin G Potasyum 1 milyon ünite kullanıldı (çözücü: distile su). Epileptiform aktivite oluşturmak üzere penisilin 500 ünite (IU) doz ve 2,5 µl hacimde intrakortikal (ic) yoldan uygulandı (Penisilin infüzyon hızı: 0,5 µl/dk) (9).

Epileptik aktivite, dört kanallı bir kayıt cihazı (PoweLab 4/SP) ile 3 saat boyunca elektrofizyolojik olarak izlendi. Epileptik aktivite 2-5 dakika içinde ortaya çıktı ve 30 dakikada sabit duruma ulaştı. Bunu takiben 3 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Çalışmanın epilepsi ile ilgili kayıtları başka bir yayında kullanılmak üzere hazırlandı için bu çalışmada kullanılmamıştır.

Ancak bu çalışmada epileptik aktivite kayıtlarına örnek olması için aynı yazar grubu tarafından yapılan ve epilepsi ile egzersiz arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmaya başvurulmuştur (15).

Kemik (femur) Doku Element Analizleri (kalsiyum, krom, bakır, demir, magnezyum, mangan, kurşun ve çinko)

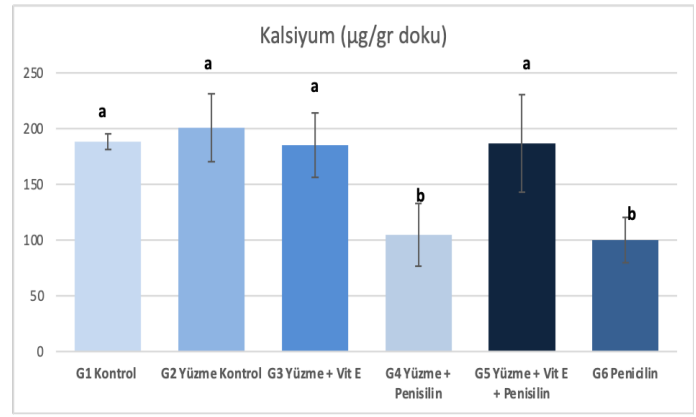
Deney hayvanlarından alınan kemik (femur) doku örnekleri, NHO₃ ve deiyonize su ile yıkanmış polietilen ağız kapaklı tüplere alınarak kontaminasyonu engellendi. Doku örnekleri analiz gününe kadar -35°C muhafaza edildi. Analiz işlemleri Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AAS Varian AA240FS) cihazında gerçekleştirildi ve sonuçlar µg/gram doku olarak hesaplandı.

İstatistiksel Değerlendirmeler

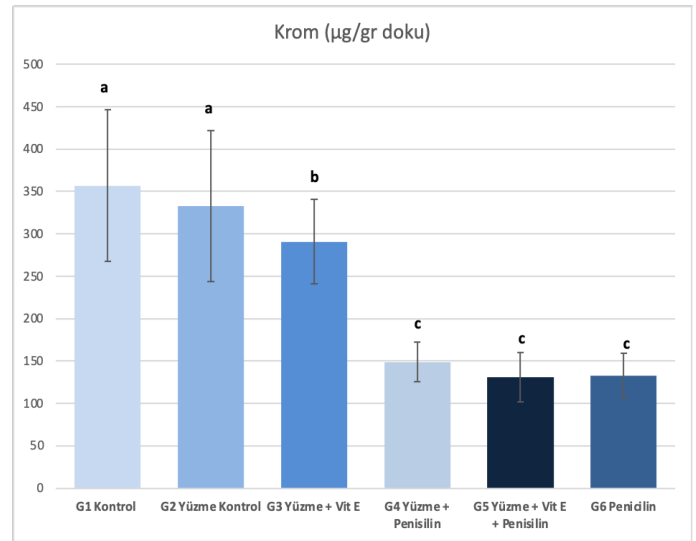
Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 21.0 bilgisayar paket programı ile yapıldı ve bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Verilerin homojenliğinin belirlenmesi amacıyla "Shapiro-Wilk" testi yapıldı ve verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Gruplar arası farklılıkların tespitinde Kruskal-Wallis H testi, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0,05 düzeyindeki farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

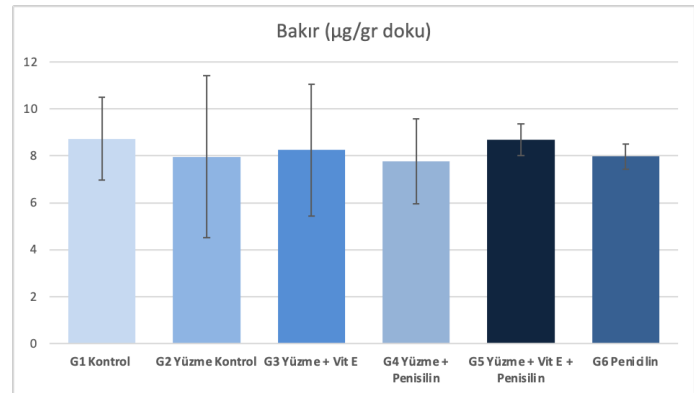
Mevcut çalışmadaki en düşük kemik kalsiyum değerleri epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarında elde edildi (p<0,05). E vitamini uygulaması epileptik yüzme grubunda (G5) kemik kalsiyum düzeylerini kontrol değerlerine ulaştırdı (Şekil 1). Epilepsi gruplarının tamamında (G4, 5 ve 6) kemik krom düzeyleri kontrol gruplarına oranla önemli şekilde daha düşüktü (p<0,05, Şekil 2). Kemik dokusundaki bakır ve demir düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi (Şekil 3 ve 4).



Şekil 1. Çalışma gruplarının kemik dokularındaki kalsiyum düzeyleri (µg/gr doku) (p<0,05).

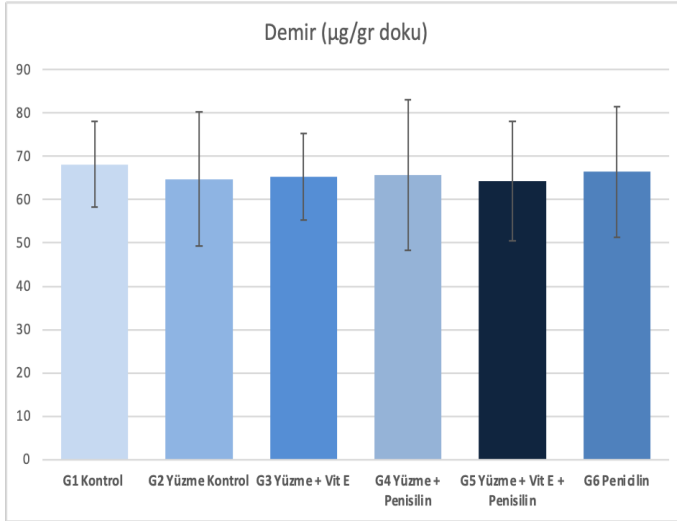


Şekil 2. Çalışma gruplarının kemik dokularındaki krom düzeyleri (µg/gr doku) (p<0,05).

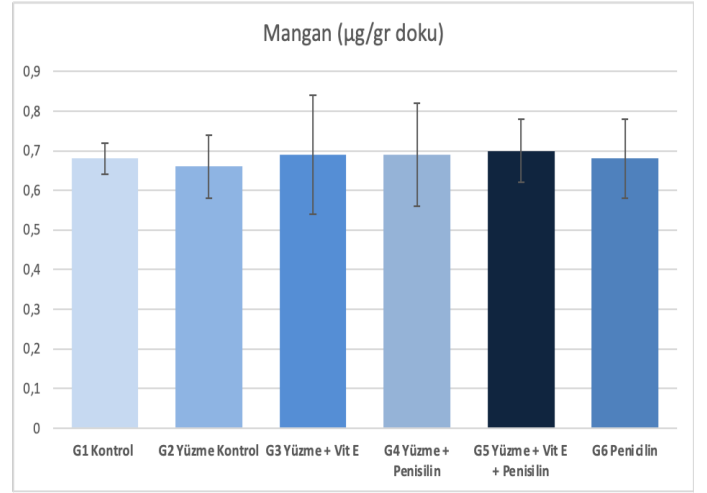


Şekil 3. Çalışma gruplarının kemik dokularındaki bakır düzeyleri (µg/gr doku).

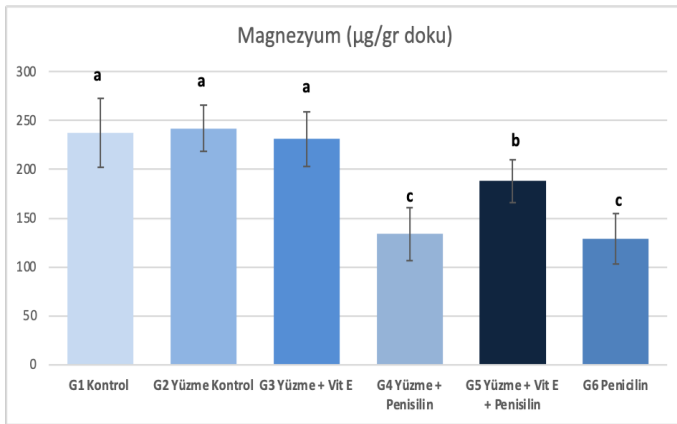
En düşük kemik magnezyum ve çinko değerleri epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarında elde edildi (p<0,05). E vitamini uygulaması epileptik yüzme grubunda (G5) kemik magnezyum ve çinko değerlerini epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarına oranla artırmamasına rağmen (p<0,05), kontrol değerlerine ulaştıramadı (Şekil 5 ve 6). Kemik dokusundaki mangan ve kurşun değerleri gruplar arasında farklılık göstermedi (Şekil 7 ve 8).



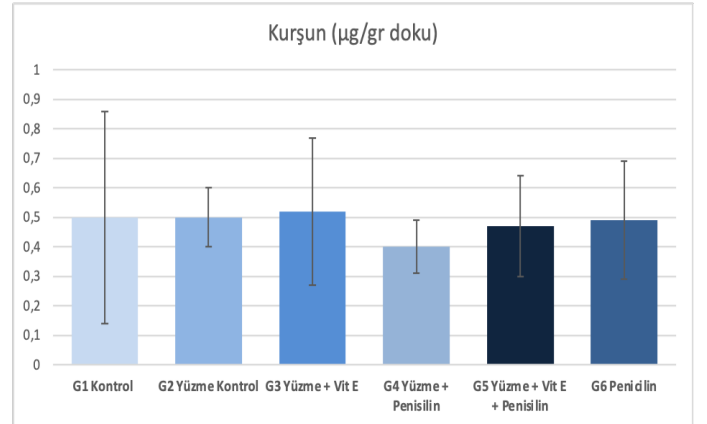
Şekil 4. Çalışma gruplarının kemik dokularındaki demir düzeyleri (µg/gr doku).



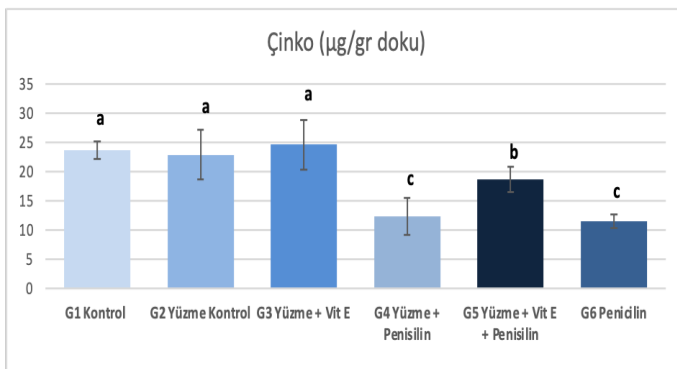
Şekil 7. Çalışma gruplarının kemik dokularındaki mangan düzeyleri (µg/gr doku).



Şekil 5. Çalışma gruplarının kemik dokularındaki magnezyum düzeyleri (µg/gr doku) (p<0,05).



Şekil 8. Çalışma gruplarının kemik dokularındaki kurşun düzeyleri (µg/gr doku).



Şekil 6. Çalışma gruplarının kemik dokularındaki çinko düzeyleri (µg/gr doku) (p<0,05).

TARTIŞMA

Epileptik hasta popülasyonunda artan kırık riski mevcuttur. Bu durumu doğuran faktörler arasında nöbet aktivitesi, düşme nedeniyle yaralanmalar, azalmış kemik gücü, antiepileptik ilaçların olumsuz etkileri sayılabilir (16). D vitamini eksikliği veya vitamin D metabolizmasındaki bozuklukların da kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebileceğine dikkat çekilmektedir (16). Bu nedenle epilepsi hastalarında olası kemik element bozukluklarının tespit edilmesi ve kemik metabolizmasındaki

bozuklukları önlemeye yönelik stratejilerin oluşturulması konusunda artan bir ilgi vardır (13).

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada en düşük kemik kalsiyum değerleri epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarında elde edildi. Yani epileptik sıçanlara kronik yüzme egzersizi azalan kemik kalsiyum seviyelerini geriye çevirmedi. Epileptik yüzme grubunda (G5) E vitamini uygulaması ise kemik kalsiyum düzeylerini kontrol değerlerine ulaştırdı.

Yaptığımız med-line taramalarda epileptik hastalarda E vitamini ve kalsiyum-kemik metabolizmasını birlikte araştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarında kemik dokuda elde ettiğimiz baskılanmış kalsiyum düzeyleri bu konudaki ilk rapor olabilir. Daha önemlisi çalışmamızda E vitamini uygulamasının epileptik yüzme grubunda (G5) kemik kalsiyum düzeylerini kontrol değerlerine ulaştırdığını tespit ettik. Elde ettiğimiz bu bulgu epilepside baskılanan kemik kalsiyum seviyelerinin E vitamini desteğiyle korunabileceğini göstermektedir.

E vitamini eksikliğinin dışı sıçanlarda kemik kalsiyum içeriğinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (17). E vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidizm ve vertebral kemik kaybı ile birlikte kemik kalsiyum homeostazını bozmaktadır (18). Buna karşın E vitamini eksikliği olan sıçanlara E vitamini bileşiklerinin verilmesi kemik kalsiyumundaki azalmayı tersine çevirmiştir (17). E vitamini eksikliğinin, kemik-kalsiyum

metabolizmasındaki negatif etkilerinin altında yatan en önemli neden vitamin E eksikliğinde D vitamininin aktif metabolitlere dönüşümünün engellenmesi sonucu sindirim sisteminden kalsiyum emiliminin baskılanmasıdır (19). Epilepsi de dâhil çeşitli nörolojik hastalıklarda hastaların E vitamini gibi bazı mikrobeseinleri yeterince alamaması sonucu gastrointestinal bozukluklar ile kemik kütlesinde kayıpların ortaya çıktığı bildirilmiştir (19). Yukarıda sunulan araştırmacıların bulguları epilepsiden bağımsız olarak E vitamini ile kalsiyum-kemik metabolizması arasındaki kritik bir ilişkiye dikkat çeker. Çalışmamızda epileptik sıçanlarda baskılanan kemik kalsiyum seviyelerinin E vitamini desteğiyle korunduğunun ortaya konulması yukarıdaki araştırmacıların bulgularıyla da kuvvetli bir uyum gösterir.

Uzun süre parenteral beslenme tedavisi alan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kemik krom seviyelerinde önemli bir baskılanmanın ortaya çıkması krom ve kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi gösterir (20). Bir başka çalışmada kesimlik hayvanlara krom desteğinin insülin hormonunun aktivitesini artırarak kemik metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmüştür (21). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada epilepsi gruplarının tamamında (G4, 5 ve 6) kemik krom düzeyleri kontrol gruplarına oranla önemli şekilde daha düşük bulundu. Epileptik hastalarda kronik yüzme egzersizi ve E vitamini uygulamasının kemik dokudaki krom düzeylerini nasıl etkilediğiyle ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak epileptik hastaların serum krom düzeylerinde önemli bir azalmanın meydana geldiği Wojciak ve ark. (22) tarafından rapor edilmiştir. Yine idiyopatik epilepsili köpeklerde kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük serum krom düzeyleri rapor edilmiştir (23). Yukarıda sunulan raporların sonuçları epilepsinin serum krom düzeylerinde değişikliğe yol açabileceğini düşündürür. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada epileptik sıçanların tamamında kemik krom düzeylerinde önemli bir baskılanma meydana geldi. Elde ettiğimiz bu bulgu epileptik sıçanlarda kemik krom düzeylerinin azaldığını bildiren ilk rapordur.

Magnezyum, kemik sağlığının temel bir faktörü olarak kabul edilen kalsiyum ile benzer kimyasal özellikleri paylaşan temel bir mineraldir (24). Diyetle yeterli magnezyum alımının osteoporozu karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (25). Magnezyumun osteogenez üzerindeki yararlı etkisi nedeniyle, magnezyum içeren biyomateryaller kemik rejenerasyonu için potansiyel ajanlar olarak kabul edilir (24). Mevcut çalışmada kemik dokusundaki en düşük magnezyum ve çinko değerleri epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarında elde edildi. E vitamini uygulaması epileptik yüzme grubunda (G5) kemik magnezyum ve çinko değerlerini epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarına oranla artırmamasına rağmen kontrol değerlerine ulaştıramadı.

Çeşitli nörolojik bozuklukların patogenetik süreçlerine katılan magnezyum epilepsi ile de ilişkilendirilmiştir (26). Zaten azalmış kan magnezyum düzeylerine paralel olarak artan epilepsi riskine dikkat çekilmiştir (27). Ayrıca 22 yıllık bir süreci kapsayan uzun süreli bir takip çalışması oral magnezyum takviyesinin epilepsi riskini azaltabileceğini göstermiştir (28). Benzer şekilde antiepileptik ilaçların magnezyumun da dâhil olduğu mineral metabolizmasını bozarak kemik yıkımına yol açabileceği Hamed ve ark. (29) tarafından rapor edilmiştir. Çalışmamızda epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarında elde ettiğimiz azalmış kemik magnezyum düzeyleri yukarıdaki raporlarla uyumludur. Mevcut çalışmanın en önemli farkı magnezyum düzeylerinin kan sıvısında değil kemikte tayin edilmiş olmasıdır. Çalışmamızın bulguları bu yönüyle epileptik sıçan modelinde düşük kemik magnezyum düzeylerini konu alan ilk rapor olabilir. Biz yine çalışmamızda ilginç olarak E vitamini desteğinin epileptik yüzme grubunda (G5) kemik magnezyum değerlerini epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarına oranla kontrol değerlerine ulaştıramasa da artırdığını gösterdik. Elde ettiğimiz bu bulgu epilepside bozulan kemik element metabolizmasının vitamin E desteğiyle düzeltilebileceğini göstermektedir.

Epileptik hastalarda düşük çinko düzeyleri bildirilmiştir (30,31). Epileptik deşarjların indüklenmesinde önemli bir rol oynayabilen N-metil-D-aspartat reseptörü çinko eksikliğinde aktive olduğundan, epileptik nöbetlerde düşük çinko seviyeleri gözlenmiştir (32). Bu noktadan yola çıkılarak çinko desteğinin epilepsi tedavisinde kullanılabileceği öngörülmektedir (32). Sonuç olarak epilepsi hastalığı ile çinko arasında kanıtlanmış bir ilişki vardır.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada en düşük kemik çinko değerleri epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarında elde edildi. E vitamini uygulaması epileptik yüzme grubundaki (G5) kemik çinko değerlerini kontrol değerlerine ulaştıramamasına rağmen epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarına oranla önemli şekilde artırdı. Kemik metabolizması için temel bir element olan çinko farklı patolojik koşullar altında osteoporozu önleyebilecek bir aktiviteye sahiptir (33). Ayrıca kemik dokuya çinko taşınması kemik fizyolojisi ve metabolizması için de kritiktir (33). Özellikle diyetle çinko ilavesinin kemik mineral yoğunluğunu da önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir (33). Çinkonun kemik ve kalsiyum metabolizması üzerindeki bilinen etkilerine rağmen epilepsi-kemik metabolizması ve çinko ilişkisini kombine olarak bir arada değerlendiren bir yayına rastlayamadık Aynı şekilde epilepside vitamin E desteğinin kemik çinko düzeylerini nasıl etkilediğine dair bir çalışmaya da rastlayamadık.

Çalışmamızda epilepsi (G6) ve epileptik yüzme (G4) gruplarında elde ettiğimiz baskılanmış kemik çinko seviyeleri veya E vitamini uygulamasıyla epileptik yüzme grubunda (G5) elde ettiğimiz artmış kemik çinko değerleri epileptik hastalarda bozulan kemik metabolizmasının düzeltilmesinde hem E vitamini hem de çinko desteğinin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Epileptik hastalarda çinko ve kemik metabolizması ilişkisinin araştırılması yeni bilgilere ulaşmamızı sağlayabilir.

Epilepsili hastaların yüksek kırık riski ve kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu bilinmektedir. Antiepileptik ilaç kullanımına ek olarak, nöbete bağlı düşmeler ve nöbetten kaynaklanan faktörler epilepsi hastalarında kırık riskinin artmasına katkıda bulunur (34). Garip Ustaoglu ve ark. (35) deneysel bir epilepsi modelinde sıçanlarda ortaya çıkan nöbetlerin antiepileptik ilaçlardan bağımsız olarak kemik metabolizmasında bozukluklara yol açabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada, epileptik sıçan modelinde kemik element metabolizmasında gözlenen değişiklikler, araştırmacılar tarafından bildirilen önceki bulgularla tutarlıdır.

Önceki çalışmalarda da belirttiği gibi epileptik hastalarda fiziksel aktivitenin yararlı etkileri bildirilmiştir (9,10). Ancak çalışmamızda kronik yüzme egzersizi, epileptik sıçan modelinde gözlenen kemik element metabolizmasındaki değişiklikleri tersine çevirmedi. Med-line taramalarda epilepsi, kemik element metabolizması ve kronik egzersiz arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulamadık. Ancak mevcut çalışmada, E vitamini takviyesi, epileptik sıçan modelinde bozulan kemik element metabolizması üzerinde düzeltici bir etki ortaya çıkardı.

Çalışmamızın bulguları epileptik sıçan modelinde bozulan kemik dokusundaki kalsiyum, magnezyum ve çinko metabolizmasının E vitamini desteğiyle düzeldiğini göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları bir bütün olarak incelendiğinde;

1. Epilepsi kemik element metabolizmasında değişikliklere yol açmaktadır.
2. Kronik yüzme egzersizi epileptik sıçan modelinde bozulan kemik element metabolizması üzerine önemli bir etkiye sahip değildir.
3. E vitamini desteği kronik yüzme egzersizi yaptırılan epilepsili sıçanlarda kemik dokusundaki bozulan kalsiyum, magnezyum ve çinko seviyelerini geriye çevirdi.
4. Bu çalışma epilepsi-kemik element metabolizması-vitamin E ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

Etik Komite Onayı: Çalışma protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2010-36).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- MA, EA, AKB, ET; Tasarım- ET, GA, SBB; Denetleme- MA, EA, AKB; Kaynaklar- ET, MA, EA; Malzemeler- SBB, RM, AKB; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- RM, AKB; Analiz ve/veya Yorum- MA, EA, RM, AKB; Literatür Taraması- SBB; Yazıyı Yazan- SBB; Eleştirel İnceleme- ET, MA, EA, RM, AKB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yok.

KAYNAKLAR

- Babu Y, Sheleme T, Sefera B, Bekele F, Olika W. Magnitude of uncontrolled seizures and associated factors among people with epilepsy. Data from a major teaching hospital in Southwest Ethiopia. *Epilepsy Behav.* 2023;140:109089. [Crossref]
- Janmohamed M, Hakeem H, Ooi S, Hakami S, Vu L, Perucca P, et al. Treatment outcomes of newly diagnosed epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2023;37(1):13-30. [Crossref]
- Liu Z, Thergarajan P, Antonic-Baker A, Chen Z, Sparks PB, Lannin NA, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *S Epilepsia Open.* 2023;8(1):46-59. [Crossref]
- Tutkavul K. Epilepsy and bone health. *Epilepsi.* 2018;24(Suppl. 1):70-73. [Crossref]
- Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58(6):1003-1009. [Crossref]
- Tumani Üstdal B, Soydan Çabuk D, Coşgunarslan A, Evlice B, Evlice A. Evaluation of the effect of antiepileptic drugs on mandibular bone quality by fractal analysis. *Oral Radiol.* 2023;39(3):563-569. [Crossref]
- Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk -a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(5):277-286. [Crossref]
- Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43(7):768-772. [Crossref]
- Vancini RL, Andrade MDS, Vancini-Campanharo CR, Lira CAB. Exercise and sport do not trigger seizures in children and adolescents with epilepsy in school settings. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(10):761. [Crossref]
- Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE task force on sports and epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(1):6-12. [Crossref]
- Alzoubi KH, Hasan ZA, Khabour OF, Mayyas FA, Al Yacoub ON, Banihani SA, et al. Vitamin E modifies high-fat diet-induced reduction of seizure threshold in rats: Role of oxidative stress. *Physiol Behav.* 2019;206:200-205. [Crossref]
- Ozturk-Sonmez L, Tutkun E, Agar E, Ayyildiz M, Mogulkoc R, Baltacı AK. The effect of vitamin E supplementation on brain tissue element levels in epileptic rats. *Arch Ital Biol.* 2022;160(1-2):42-53. [Crossref]
- Winterhalder R, McCabe J, Young C, Lamb K, Sawhney I, Jory C, et al. Bone health, intellectual disability and epilepsy: an observational community-based study. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(6):753-761. [Crossref]
- McAnulty LS, Miller LE, Hosick PA, Utter AC, Quindry JC, McAnulty SR. Effect of resveratrol and quercetin supplementation on redox status and inflammation after exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(7):760-765. [Crossref]
- Kayacan Y, Tutkun E, Arslan G, Ayyildiz M, Agar E. The effects of treadmill exercise on penicillin-induced epileptiform activity. *Arch Med Sci.* 2016;12(5):935-940. [Crossref]
- Dussault PM, Lazzari AA. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):395-401. [Crossref]
- Norazlina M, Ima-Nirwana S, Abdul-Gapor MT, Khalid BAK. Tocotrienols are needed for normal bone calcification in growing female rats. *Asia Pacific J Clin Nutr.* 2002;11:194-199. [Crossref]
- Norazlina M, Chua CW, Ima-Nirwana S. Vitamin E deficiency reduced lumbar bone calcium content in female rats. *Med J Malaysia.* 2004;59(5):623-630.
- Piñero Corrales G, Vázquez López C, Álvarez Payero M. Effect of pharmacologic treatment of the nutritional status of neurologic patients. *Nutr Hosp.* 2014;29(Suppl 2):47-56.
- Galusha AL, Howard LJ, Kruger PC, Marks T, Parsons PJ. Bone mineral composition among long-term parenteral nutrition patients: postmortem assessment of calcium, phosphorus, magnesium, and select trace elements. *J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(1):175-182. [Crossref]
- Brochine L, Dos Santos FF, Moreira FM, do Valle de Zoppa AL, Leme PR, Tedeschi LO, et al. The impact of fetal programming in ewe nutrition with chromium propionate or calcium salts of palm oil on the meat quality and bone of the progeny. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(5):2331-2340. [Crossref]
- Wojciak RW, Mojs E, Stanisławska-Kubiak M, Samborski W. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children. *Epilepsy Res.* 2013;104(1-2):40-44. [Crossref]
- Rosendahl S, Anturaniemi J, Kukko-Lukjanov TK, Vuori KA, Moore R, Hemida M, et al. Whole blood trace element and toxic metal concentration in dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs: a case-control study. *Front Vet Sci.* 2023;9:1066851. [Crossref]
- Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, et al. An update on magnesium and bone health. *Biomaterials.* 2021;34(4):715-736. [Crossref]
- Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JA. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients.* 2013;5(8):3022-3033. [Crossref]
- Guo X, Zhu Y, Ying C, Xu K, Hong Y. The impact of serum magnesium and calcium on the risk of epilepsy: a mendelian randomization study. *CNS Neurosci Ther.* 2023. [Crossref]
- Abdullahi I, Watila MM, Shahi N, Nyandaiti YW, Bwala SA. Serum magnesium in adult patients with idiopathic and symptomatic epilepsy in Maiduguri, Northeast Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(2):186-193. [Crossref]
- Yary T, Kauhanen J. Dietary intake of magnesium and the risk of epilepsy in middle-aged and older Finnish men: a 22-year follow-up study in a general population. *Nutrition.* 2019;58:36-39. [Crossref]
- Hamed SA, Moussa EM, Youssef AH, Abd El-Hameed MA, Nasr-Eldin E. Bone status in patients with epilepsy: relationship to markers of bone remodeling. *Front Neurol.* 2014;5:142. [Crossref]
- Arul J, Kommu PPK, Kasinathan A, Ray L, Krishnan L. Zinc status and febrile seizures: results from a cross-sectional study. *J Neurosci Rural Pract.* 2020;11(4):597-600. [Crossref]
- Kheradmand Z, Yarali B, Zare A, Pourpak Z, Shams S, Ashrafi MR. Comparison of serum zinc and copper levels in children and adolescents with intractable and controlled epilepsy. *Iran J Child Neurol.* 2014;8(3):49-54.
- Saad K, El-Houfey AA, Abd El-Hamed MA, El-Asheer OM, Al-Atram AA, Tawfeek MS. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc in children with intractable epilepsy. *Funct Neurol.* 2015;30(3):181-185. [Crossref]
- Huang T, Yan G, Guan M. Zinc homeostasis in bone: zinc transporters and bone diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1236. [Crossref]
- Molteberg E, Taubøll E, Kverneland M, Iversen PO, Selmer KK, Nakken KO, et al. Substantial early changes in bone and calcium metabolism among adult pharmaco-resistant epilepsy patients on a modified Atkins diet. *Epilepsia.* 2022;63(4):880-891. [Crossref]
- Garip Ustaoglu S, Evis Z, Ilbay G, Boskey AL, Severcan F. Side-effects of convulsive seizures and anti-seizure therapy on bone in a rat model of epilepsy. *Appl Spectrosc.* 2018;72(5):689-705. [Crossref]